

**T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
ANABİLİM DALI BAŞKANI  
PROF. DR. ALİ DEMİR**

**HEMODİYALİZ ve PERİTON DİYALİZİ HASTALARININ KORONER ARTER  
KALSİFİKASYONU YÖNÜNDEN KARŞILAŞTIRILMASI ve KORONER ARTER  
KALSİFİKASYONUNUN KEMİK MİNERAL DENSİTOMETRİ DEĞERLERİ ve  
İNFLAMASYONLA İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Hatice KAYIKÇIOĞLU  
UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. H. Zeki TONBUL**

**KONYA  
2010**

## İÇİNDEKİLER

<u>1. GİRİŞ VE AMAÇ</u> .....	1
<u>2. GENEL BİLGİLER</u> .....	4
<u>2.1. Kronik Böbrek Yetersizliğinin Tanımı Ve Etyolojisi</u> .....	4
<u>2.2. KBY Hastalarında Başlıca Morbidite Ve Mortalite Nedenleri</u> .....	5
<u>2.3. Üremide Vasküler Patoloji</u> .....	6
<u>2.4. Vasküler Kalsifikasyon</u> .....	9
<u>2.5. Damar Duvarında Kalsifikasyon</u> .....	10
<u>2.6. Vasküler Kalsifikasyon Mekanizmaları</u> .....	11
<u>2.6.1. Damar Duvarında Osteogenezin Aktive Olması</u> .....	11
<u>2.6.2. Vasküler Kalsifikasyonu Engelleyen Faktörlerin Eksikliği</u> .....	12
2.6.2.1. Serumdaki diğer potansiyel kalsifikasyonu engelleyen faktörler.....	13
<u>2.6.3. Kolaylaşmış Kemik Yapım-Yıkımı</u> .....	16
<u>2.6.4. Serum Mineral Metabolizmasındaki Değişiklikler</u> .....	17
<u>2.7. İnflamasyon Oksidatif Stres ve Vasküler Kalsifikasyon</u> .....	18
<u>2.8. Son Dönem Böbrek Yetersizliğinde Fetuin-A'nin Klinik Rolü</u> .....	21
2.8.1. Fetuin-A'nin Biyolojik Özellikleri.....	22
<u>2.9. Vasküler Kalsifikasyonun Görüntülenmesi Ve Klinik Uygulamaları</u> .....	22
<u>2.10. Son Dönem Böbrek Yetersizliği Bulunan Hastaların Kemik Mineral Dansitesi</u> .....	25
<u>3. GEREÇ VE YÖNTEM</u> .....	30
<u>3.1. Serum Fetuin-A Düzey Ölçümü</u> .....	31
<u>3.2. Serum TNF-<math>\alpha</math> Ölçümü</u> .....	32
<u>3.3. Serum Nitritrosin Ölçümü</u> .....	33
<u>3.4. Serum IL-6 Ölçümü</u> .....	34
<u>3.5. Kemik Mineral Dansitometri (DEXA):</u> .....	35
<u>3.6. Koroner Arter Kalsiyum Skorlaması</u> .....	35
<u>3.7. İstatistiksel Analiz</u> .....	35
<u>4. BULGULAR</u> .....	37
<u>5. TARTIŞMA</u> .....	60
6. ÖZET.....	72
7. ABSTRACT.....	74
8. KAYNAKLAR.....	76

9.TEŞEKKÜR.....	88
-----------------	----

## SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

Ca: Kalsiyum  
KOL: Toplam kolesterol düzeyi  
BMP: kemik morfogenez protein  
DEXA: Dual-enerji- x-ışını absorpsiyometri  
EBBT: Electron beam bilgisayarlı tomografi  
MSBT: Multi slice bilgisayarlı tomografi  
KAH: Koroner arter hastalığı  
KAKS: Koroner arter kalsifikasyon skoru  
KB: Kan basıncı  
KBY: Kronik böbrek yetersizliği  
KMD: Kemik mineral dansitesi  
KVH: Kardiyovasküler hastalık  
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol  
MGP: Matriks Gla protein  
MIA Sendromu: Malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz sendromu  
OPG: Osteoprotegerin  
OPN: Osteopontin  
iPTH: intakt parathormon düzeyi  
PTHrp: Parathormon ilişkili peptid  
SD: Standart sapma  
SDBY: Son dönem böbrek yetersizliği  
TG: Trigliserid  
TGF- $\beta$ : Transforming growth factor- $\beta$   
VKİ: Vücut kitle indeksi  
VSMC: Vasküler düz kas hücresi  
KAK: Koroner arter kalsifikasyonu  
Tot Ca: toplam kalsifikasyon değeri

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda etiyolojik neden ne olursa olsun kardiyovasküler hastalıklar tüm ölümlerin yaklaşık %50' sinden ve tüm hastaneye yatışların %20' sinden sorumludur. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda, KVH riski genel popülasyona göre yaklaşık 10- 20 kat daha fazladır (1,2).

KVH'ın risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi gibi nedenler yer almaktadır. KBY'li hastalarda hastalığa özgü risk faktörleri de KVH riskinde artışa neden olmaktadır. Bu risk faktörleri arasında artmış sıvı yükü, anemi, proteinüri, hiperparatroidizm, kalsiyum fosfor metabolizma bozuklukları, malnütrisyon, inflamasyon, oksidatif stres, dislipidemi yer almaktadır (3,4). Bu hasta grubunda yapılan çalışmalarda vasküler kalsifikasyonların da bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (5,6).

Vasküler kalsifikasyon uzun zaman pasif, dejeneratif, atreoskleroz ve inflamasyonun son dönem bulgusu olarak düşünülmekteyken son çalışmalarda aterosklerotik lezyonlarda osteopontin, matrix Gla protein, osteokalsin gibi kemik matriks proteinleri tespit edilmiştir (7,8). Ayrıca in vitro kalsifikasyon modelinde D vitamini ve paratiroid hormon ilişkili proteinin vasküler kalsifikasyonu regule ettiği gözlenmiştir (9,10).

İnflamasyon bütün patolojik vasküler kalsifikasyon olaylarında erken dönemde ve kemik yapım ve yıkımının birçok aşamasında etkilidir. Örneğin proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 ve TNF alfa, osteoprotegerin (OPG) ve RANKL düzeylerinde artışa neden olmaktadır. OPG, RANK, RANKL intimal aterosklerotik plaklarda da tespit edilmiştir (11). Yapılan çalışmalarda artan nitrotirosin düzeyi ile artmış ateroskleroz arasında ilişki bulunmuştur, nitrotirosin artmış oksidatif stresin göstergesidir (12).

Son yıllarda yapılan hayvan deneylerinde vasküler kalsifikasyonu önleyen proteinler tesbit edilmiştir. Bunlar arasında fetüin A, matrix Gla protein (MGP) , osteoprotegerin (OPG); bone morphogenic protein-7 sayılmaktadır. Fetüin A en önemli sistemik inhibitörlerden biri olup serum presipitasyon inhibisyon kapasitesinin %50'sine sahiptir. Yapılan çalışmalarda serum fetüin A seviyesi ve koroner arter kalsifikasyon skorlaması arasında negatif ilişki tespit edilmiştir (13,14).

Son dönem böbrek yetmezliği olan ve hemodiyaliz tedavisi alan hastaların genel popülasyona göre daha düşük kemik dansitometri değerlerine sahip olduğu

gösterilmiştir (15). Kemik metabolizmasındaki anormallikler ile arteriyel kalsifikasyon arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir.

Gelişmiş toplumlarda kardiyovasküler hastalıkların en sık ölüm nedeni olması ve hastaların yaklaşık yarısında koroner kalp hastalığının her hangi bir ön belirtisinin olmaması tarama yöntemlerine ihtiyaç duyulmasına neden olmuştur. Koroner arter kalsiyum skorlama bu alandaki önemli gelişmelerden biridir (16). Tek başına yeterli olmamakla beraber yüksek değer artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir. Vasküler kalsifikasyonun belirlenmesi için floroskopi ve dijital anjiyografi gibi yöntemler tercih edilmiş ancak tatmin edici sonuçlar elde edilememiştir. Elektron beam bilgisayarlı tomografi ( EBBT) ve multi slice bilgisayarlı tomografi (MSBT)'nin kullanıma girmesi ile bu alanda önemli gelişmeler elde edilmiştir. EBBT ve MSBT karşılaştırması için yapılan çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışmada MSBT görüntü kalitesi ve artefakt açısından daha iyi bulunmuştur ancak maruz kalınan radyasyon miktarı daha fazladır(17). MSBT günümüzde en sık kullanılan metod durumuna gelmektedir bunda dahi iyi hacim ve alan değerlendirilmesi; artefakt etkilenmesinin az olması ve retrospektif ECG penceresi ile tekrar değerlendirme öne geçen yanlarıdır; ancak EBBT halen seçilmiş vakalarda özellikle dinamik çalışma gerektiren durumlarda kullanılmaktadır (18).

Mortalite ve morbidite üzerinde bu kadar etkili olan kardiyak kalsifikasyon üzerine yapılan çalışmaların çoğunluğu hemodiyaliz hastalarında yapılmıştır.

Çalışmamız 46 periton diyalizi ve 34 hemodiyaliz hastası üzerinde yapıldı. Çalışmamızda MSBT ile hastaların koroner kalsiyum skorlamaları ve DEXA ile KMD ölçümleri yapıldı. Hastalardan alınan venöz kanlarda inflamatuvar belirteçler (serum fetuin-A, IL-6, TNF-alfa, CRP), oksidatif stres belirteci olan nitrotirosin ve hematokrit, üre, kreatinin, kalsiyum, fosfor, albümin, total kolesterol, trigliserid ve parathormon çalışıldı.

Vasküler kalsifikasyonda inflamasyonun, mineral metabolizmasındaki bozuklukların ve oksidatif stresin rolü bilinmektedir. Biz de çalışmamızda hastaların KAKS skoru ile inflamatuvar parametrelerden IL-6, TNF- $\alpha$  ve yine inflamasyon göstergesi olan CRP; oksidatif stres markırı olan nitrotirosin; Ca, P, CaxP, PTH ve KVH için klasik risk faktörlerinden olan LDL arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık. KBY hastalarında, genel popülasyona göre azalmış düzeylerde bulunan fetuin-A'nın önemli bir kalsifikasyon inhibitörü olduğu bilinmektedir. Biz de çalışmamızda hastaların serum fetuin-A düzeylerini çalışıp, KAKS ile ilişkisini araştırdık

KBY hastalarında görülen vasküler kalsifikasyonla kemik metabolizmasının ilişkili olduğu gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda KBY'de KMD ölçümünde en sık kullanılan yöntem olan KMD ile KAKS skoru arasındaki ilişkiyi araştırarak koroner kalsifikasyonu tahmin etmede KMD verilerinden her hangi birinin kullanılıp kullanılmayacağını araştırdık.

Ayrıca periton diyalizi hastaları ile hemodiyaliz hastalarının KAKS yönünden değerlendiren az sayıda çalışma vardır. Biz de çalışmamızda periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarının KAKS açısından karşılaştırdık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Kronik Böbrek Yetersizliğinin Tanımı Ve Etiyolojisi

Kronik böbrek yetersizliği; renal veya sistemik hastalıklar neticesinde üç ay ve daha uzun süreli böbrek hasarı veya glomerüler filtrasyon hızının (GFR) 60 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>'nin altına düşmesi sonucunda böbrek fonksiyonlarının geri dönüşümsüz kaybı olarak tanımlanmıştır. Tanımda bahsedilen böbrek hasarı ile histopatolojik tanı veya böbrek hasar göstergelerinin (proteinüri, görüntüleme ile küçülmüş böbrek vb.) varlığı kastedilmektedir. KBY risk faktörleri arasında diyabet, hipertansiyon ve obezite yer almaktadır. Tablo 1'de kronik böbrek yetmezliğinin evreleri gösterilmiştir. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kronik böbrek yetmezliğinin en sık üç nedeni diyabetes mellitus, kronik glomerülonefrit ve hipertansiyondur (8).

**Tablo 1: Kronik böbrek hastalığı evreleri (19)**

Evre	Tanım	GFR (ml/dak./1.73 m <sup>2</sup> )
1	Normal veya ↑ GFR ile böbrek hasarı	>90
2	Hafif ↓ GFR ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	Orta derecede ↓ GFR	30-59
4	Ağır derecede ↓ GFR	15-29
5	Son dönem böbrek yetersizliği	<15

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, ↑:artmış, ↓: azalmış

Kronik böbrek yetersizliği erken ölüm, hayat kalitesinde azalma ve artmış sağlık harcamalarına neden olan önemli bir sağlık sorunudur. NHANES 1999- 2004 yıllarını kapsayan raporunda ABD toplumunda GFR<60 ml/dak/1,73 m<sup>2</sup> olan hasta oranı %16.8 tespit edilmiştir. Aynı rapora göre diyabetik bireylerde diyabetik olmayanlara göre (%40,2'ye karşı %15.4), kardiyovasküler hastalığı olanlarda olmayanlara göre (%28.2 'e karşı %15.4), ve hipertansiyonu olan bireylerde hipertansiyonu olmayanlara göre (%24.6'e karşı %12.5). artmış risk vardır (20).

2007 yılında Türkiye'de renal replasman tedavisi gerektiren son dönem kronik böbrek yetmezliği nokta prevalansı milyon nüfus başına 709 olarak saptanmıştır. 2006 yılına göre prevelansta artma dikkati çekmiştir ( 2006 yılında Türkiye'de renal

replasman tedavisi gerektiren son dönem kronik böbrek yetmezliği nokta prevalansı milyon nüfus başına 578 ve insidensi ise milyon nüfus başına 189 olarak saptanmıştır). 2007 yıl sonu itibariyle düzenli hemodiyaliz programında olan erişkin hasta sayısı 39.267 olarak bildirilmiştir. 2007 yıl sonu itibariyle mevcut son dönem böbrek yetersizliği hastalarının % 75.7'si hemodiyaliz, %10.2'si periton diyalizi tedavisi görmektedir ve %14 hastaya renal transplantasyon yapılmıştır (21).

Amerika Birleşik Devletlerinde 2007 yılında son dönem böbrek yetmezliği nedeni ile tedavi almakta olan hasta sayısı bir önceki yıla göre %4'lük bir artışla 527.283'ye ulaşmıştır ve bu hastaların maliyeti tüm sağlık harcamalarının % 5.8'ine ulaşmıştır. 2020 yılı itibarı ile de son dönem böbrek yetmezliği nedeni ile takip edilen hasta sayısının 774.386 olması beklenmektedir (22).

### **1.1. 2.2 KBY Hastalarında Başlıca Morbidite Ve Mortalite Nedenleri:**

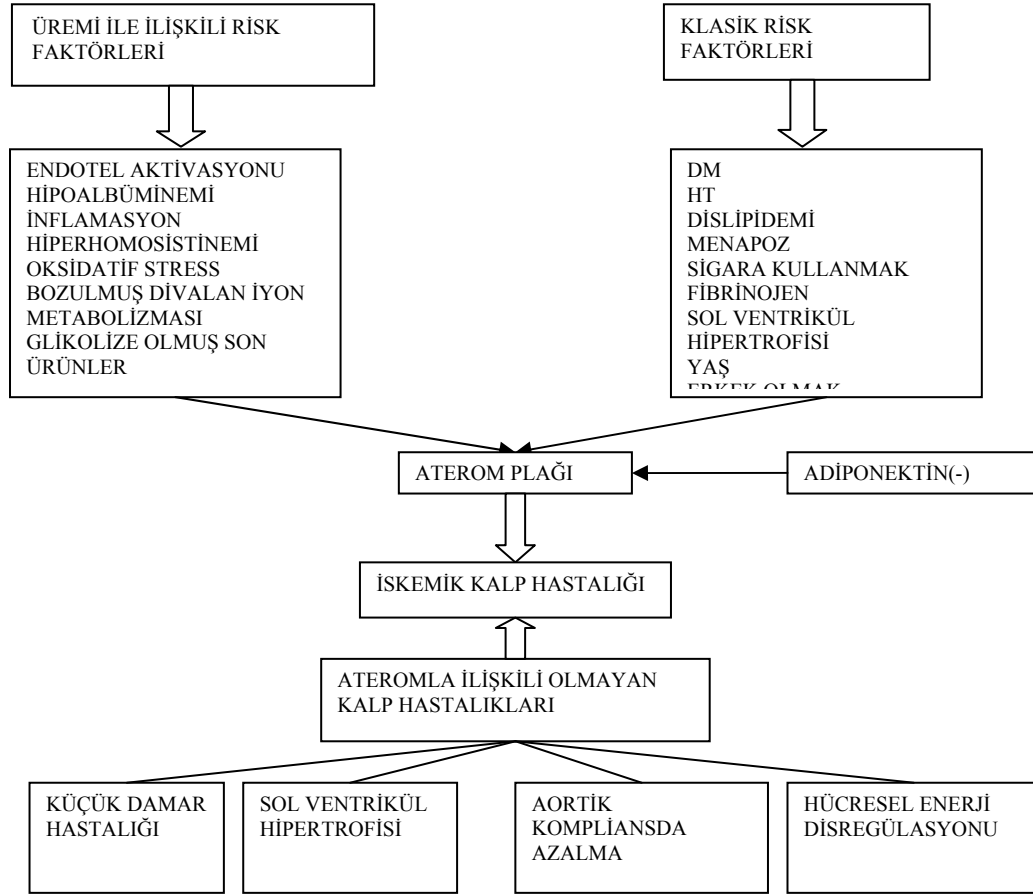
Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedeni kardiyovasküler hastalıklar olup, tüm ölümlerin yaklaşık %50'sinden ve hastane yatışlarının %20'sinden sorumludur (2). Günümüzde renal replasman tedavisindeki gelişmelere rağmen son dönem böbrek yetersizliği bulunan hastalarda, kardiyovasküler hastalık riski genel popülasyonla karşılaştırıldığında yaklaşık olarak 10-20 kat daha fazladır (23).

ABD'de 25-34 yaş grubundaki diyaliz hastalarının yıllık kardiyovasküler mortalite oranı 85 yaş üzerindeki sağlıklı bireylerin yıllık kardiyovasküler mortalite oranıyla eşit olduğu tespit edilmiştir. Genel popülasyonla karşılaştırıldığında mortalite 100 kat daha fazladır. Hemodiyaliz hastalarında hastanede yatmayı gerektirecek anjina ve miyokard enfarktüsü oranı yılda %10 kadardır ve bu hasta grubunda 5 yıllık mortalite %90'a kadar çıkmaktadır (24).

KBY sadece KV hastalık ve bunlara bağlı mortalite riskini artırmakla kalmayıp maliyeti de artırmaktadır. Örneğin KBY olmayan bir hastada kardiyak arrest sonrası maliyet 6200 dolar iken KBY hastalarında maliyet 11500 dolara çıkmaktadır (25).

Kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkış şekli böbrek hastalığının süresi, şiddeti ve tipine bağlı olarak değişmektedir. Sol ventrikül hipertrofisi orta düzeyde böbrek yetmezliği olanlarda %40 iken diyaliz hastalarında %75'e çıkmaktadır (26).

KBY ile beraber hipertansiyon, DM, sigara kullanımı, anemi gibi risk faktörleri semptomatik kardiyovasküler hastalık gelişiminin hızlandırmaktadır. Bu risk faktörlerine sahip hastalar daha genç yaşlarda ve daha erken evrelerde daha yüksek kardiyovasküler olay insidansına sahiptir (27).



**Şekil 1 KBY'de kardiyovasküler risk faktörleri**

### 2.3 Üremide Vasküler Patoloji:

Endotelyal hasar ve aktivasyon dışında kronik üremideki vasküler patolojide otokrin ve endokrin faktörlerin birbirinden ayrı mekanizmalarla etkili olduğu düşünülmektedir:

(1) Aterojenik lipid profili ve dislipidemiye eğilim (28),

(2) Platelet fonksiyonlarında bozulma, kanama zamanında uzama, protrombotik faktörlerde artış (29,30),

(3) Oksidatif stres, oksijen radikallerinde artış ve antioksidan seviyelerinde azalma (lipidlerin oksidatif modifikasyonun da artış ve hızlanmış aterogenez) (10,12),

(4) Hiperhomosisteinemi, endotel üzerine toksik etki ile tromboza neden olabilir (31,32),

(5) Glukoz metabolizmasındaki bozukluklar ve bunun neden olduğu çeşitli metabolik olaylar ve ekstrasellüler moleküllerde hipergliseminin neden olduğu geri dönüşümsüz değişiklikler (4),

(6) Proinflamatuvar sitokinler ve inhibitörleri arasındaki dengenin bozulması, akut faz reaktanlarının oluşumu ve oksidatif stresin artmasına sebep olup kronik immuno inflamatuvar bozukluklara neden olduğu düşünülmektedir (33).

Kronik böbrek yetmezliğinde aterom oluşumunda son dönemlerde 2 önemli olay üzerinde durulmaktadır (34)

#### 1. İnflamasyon

#### 2.Damar duvar kalsifikasyonu

DeneySEL ve klinik çalışmalarla genel olarak inflamasyonun özel olarak CRP'nin hem genel popülasyonda hem de KBY hastalarında ateroskleroz ve komplikasyonlarının patolojisinde etkili olduğu gösterilmiştir. CRP hasarlanmış hücrelere bağlanıp ve kompleman sistemini aktif hale getirmektedir (35); LDL ve VLDL'nin kalsiyum bağlı invitro bağlanma ve agregasyonuna sebep olur ve bu da doku faktörü için kuvvetli bir uyarandır (36). KBY 'de CRP yüksekliğinin çoğu zaman kaynağı ve sebebi bulunamamaktadır. Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında CRP seviyelerinin mortaliteyle ilişkili olduğu; hemodiyaliz ve prediyalitik hastalarda karotid arter intima media kalınlığı ve aterosklerotik plak sayısı arasındaki ilişki bilinmektedir (37,38,39).

Diyaliz süresi, hiperparatroidi, kalsiyum ve fosfor yükü, CRP düzeyi, yüksek homosistein seviyeleri, ve yaş (20'li yaşlarda bile tespit edilebilir) vasküler

kalsifikasyon için önemli belirteçlerdir. Lezyonlar zamanla ilerlerler ve nakil sonrası da sebat ederler (40,41,42 ).

KBY hastalarında damar duvarında görülen bu değişiklikler alımın artması ve atılımın azalmasının neden olduğu pozitif kalsiyum ve fosfor balansı ile ilişkilidir. Kalsiyum içeren fosfor bağlayıcılar, hiperparatroidi, vitamin D, artmış kalsiyum ve fosforu tamponlayamayan kemik doku KBY hastalarında damar kalsifikasyonuna katkıda bulunurlar. Yüksek fosfor seviyelerinin düz kas hücrelerinin fenotipini değiştirerek onları kontraktıl hücrelerden damar duvarında kalsifikasyon gelişmesini hızlandıran salgı yapan hücrelere dönüştürdüğü de gösterilmiştir (43).

Genç diyaliz hastalarında 20-30'lu yıllarda koroner arter kalsifikasyonun sık olduğu gösterilmiş ve bu durumun hiperfosfatemi, kalsiyum-fosfor çarpımındaki artış ve artmış kalsiyum alımı ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (40).

Son yıllarda yapılan hayvan deneylerinde vasküler kalsifikasyonu önleyen proteinler tespit edilmiştir. Bunlar arasında fetuin-A, matrix Gla Protein (MGP), osteoprotegerin (OPG), bone morphogenic protein-7 (BMP-7) sayılmaktadır. Bu proteinlerin bilinmesi vasküler kalsifikasyonun önlenmesinde yeni tedavi seçeneklerinin ortaya çıkmasına olanak sağlamaktadır. Bu proteinlerden fetuin-A en önemli sistemik inhibitörlerden biri olup serum presipitasyon inhibitör kapasitesinin %50'sine sahiptir (8,14).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda fetuin-A düzeyi kısa ve uzun dönem diyaliz hastalarında kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Fetuin-A düzeyindeki düşüklük 'malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz sendromu' (MIA Sendromu) ile ve KV mortalite ile ilişkilidir (8,14, 44, 45).

Çalışmalarda vasküler düz kas hücrelerinde kemik metabolizmasında rol alan proteinlerin bulunması ile sonuçlanan fenotipik değişikliklerle, minerallerin dolaşımda çözünür halde bulunup dokularda birikmesini engelleyen proteinlerin de rol aldığı bir olay olduğu gösterilmiştir. (46,47)

Hastalık döneminde kalsifikasyon inhibitörleri ile kalsifikasyona neden olan basamaklar arasındaki denge tamamen bozulur. Bu nedenle yeni tedavi rejimleri planlanırken bozulan dengenin yeniden düzeltilmesi hedeflenmelidir. (8,14,48)

## **2.4.Vasküler Kalsifikasyon:**

Geleneksel risk faktörleri KBY hastalarındaki yüksek kardiyovasküler mortaliteyi açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Kronik böbrek yetersizliği ile ilgili faktörler dikkate alınmalıdır. KBY’de vasküler kalsifikasyon sık bir komplikasyondur ve yaygınlığı kardiyovasküler mortaliteyi tahmin etmekte genel risk faktörlerine ek olarak önemlidir.

Braun ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada son dönem böbrek yetersizliği olan hastaların 2/3’ünde EBBT ile gösterilmiş koroner arter kalsifikasyonu ve 1/2’sinde kalp kapak kalsifikasyonu tespit edilmiştir. Diyaliz hastalarının vasküler kalsifikasyon skoru yaş ve cinsiyet olarak eşleşmiş anjiyografik olarak gösterilmiş koroner arter lezyonu olan hastalardan belirgin yüksek ve kısa sürede ilerleyiş göstermektedir (49, 50).

Otopsi serilerinde koroner arter kalsifikasyon değeri, aterosklerosis ve kapak kalsifikasyonu arasındaki ilişki gösterilmiştir. Buradan kapak kalsifikasyonunun arteroskleroz için bir gösterge olabileceği düşünülmüştür. Kalp kapak hastalığı ile inflamasyon arasındaki ilişki bilinmektedir. Ateroskleroz ile kalsifikasyon ilişkili sendromlar olması nedeni ile inflamasyonun da dahil olduğu benzer patolojik mekanizmalar nedeni ile ortaya çıktıkları düşünülebilir.

Vasküler kalsifikasyon uzun yıllar yükselmiş fosfor değeri nedeni ile artan kalsiyum fosfat iyonları nedeni ile süpersature olmuş plazmanın neden olduğu pasif bir olay olarak düşünülmüştür. Ancak son yapılan çalışmalar bu olayın aktif ve programlı bir süreç olduğu bulunmuştur. Vasküler kalsifikasyon sürecine anjiogenez, osteoblast ve osteoklastların bu olaydaki etkileri açıklığa kavuşturulmuştur. (47, 51 )

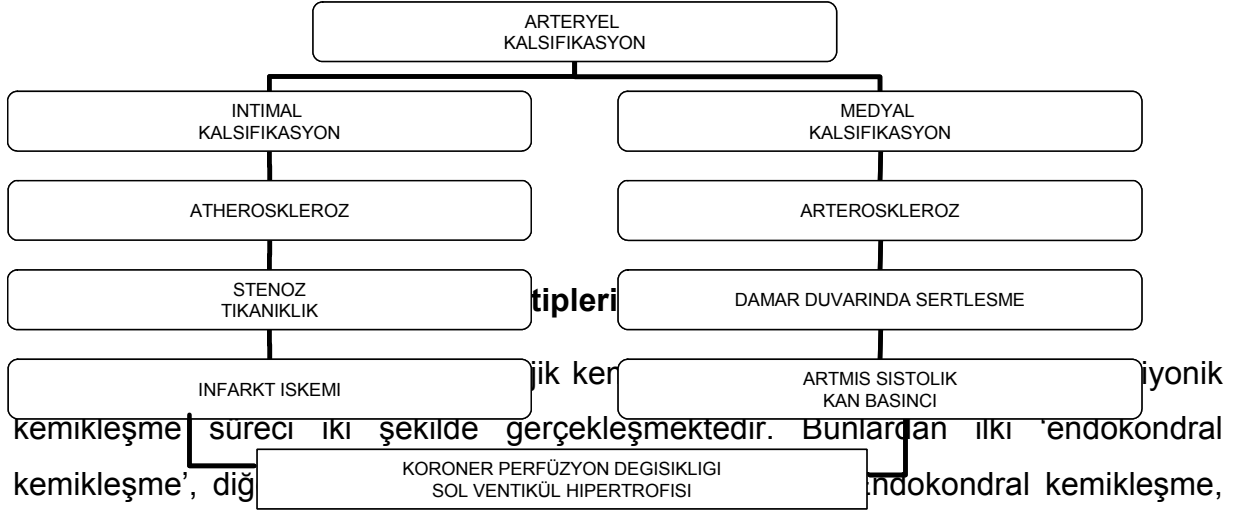
## **2.5. Damar Duvarında Kalsifikasyon**

Kardiyovasküler sistemde damar duvar kalsifikasyonu 4 değişik alanda görülür.

1. Aterosklerozun geliştiği intima tabakası
2. Mönckeberg sklerozun görüldüğü medya tabakası
3. Kalp kapakçıkları (valvuler kalsifikasyon )
4. Kalsiflaksi

Arterlerin intima tabakasındaki kalsifikasyon aterosklerozun ileri dönemlerinde ortaya çıkar, plak ve damar lümeninde tıkanıklıkla beraberdir. Hastalar genellikle yaşlı ve geleneksel risk faktörlerine sahiptirler (dislipidemi, sigara gibi ). Media tabakasındaki kalsifikasyon diyabet, yaşlanma ve son dönem böbrek yetmezliği ile

ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır. Hastalar 20 yaş daha gençtirler, daha uzun süredir böbrek yetmezlikleri vardır ve CaxP dengesi bozulmuştur (51,52 ).



kemikleşme süreci iki şekilde gerçekleşmektedir. Bunlardan ilki endokondral kemikleşme, diğ koroner perfüzyon değişikliği sol ventikül hipertrofisi endokondral kemikleşme, kondrogenez sonrası mevcut vaskülarize hiyalin kıkırdakın yerini alan kemikleşme türü iken, intramembranöz kemikleşme ise kıkırdak modele ihtiyaç duymadan mezenşimal kök hücrelerin osteoblastik hücrelere dönüşmesi ve tip 1 kollajenden oluşan matriksin kalsifikasyonu ile oluşmaktadır. İntimal kalsifikasyon oluşumunda endokondral kemikleşme esas rol oynarken, medyal kalsifikasyonda ise primer olarak intramembranöz kemikleşme görülmektedir (51).

## 2.6. Vasküler Kalsifikasyon Mekanizması:

Vasküler kalsifikasyon uzun süre yaşlanmanın neden olduğu pasif bir süreç olarak değerlendirilmiştir. Ancak zaman içinde elde edilen bilgiler vasküler kalsifikasyonun sıkı kontrol edilen Vasküler kalsifikasyonu hızlandıran ve mineralizasyonu inhibe eden faktörlerin yarıştığı dinamik bir süreç olduğunu göstermiştir.

Vasküler kalsifikasyonda etkili olan mekanizmalar:

1. Damar duvarında osteogenezin aktive olması
2. Vasküler kalsifikasyonu inhibe eden faktörlerin eksikliği
3. Bozulmuş kemik yapım yıkımı

### 2.6.1. Damar Duvarında Osteogenezin Aktive Olması:

Damar duvarında bulunan birçok hücre osteojenik ve kondrojenik hücrelere diferansiye olarak vasküler kalsifikasyon sürecinde rol oynamaktadır. Damar düz kas (VSMC) ve adventisyal perisit hücreleri değişime en yatkın olan ve osteojenik–

kondrojenik protein yapımını üstlenen esas hücrelerdir. Vasküler düz kas hücreleri oksidatif stres, bone morfojenik protein ve pirofosfat seviyesindeki değişiklikler gibi pek çok uyarana cevap olarak osteojenik değişime uğrar. Aterosklerotik lezyonlar fibrokalsifik plaklara ilerlerken osteojenik değişim belirteçleri olan BMP2, transkripsiyon faktör kor bağlayıcı faktör alfa 1 ve osterix ekspresyonuna başlar. Demer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada damar duvarında damar düz kas hücrelerinin alt grubu olan kalsifiye olabilen damar hücreleri (calcifying vascular cell) tespit etmişlerdir ve bu hücrelerin kültürde spontan olarak kalsifiye olup nodül oluşturduğunu göstermişlerdir. Bu nodüllerin yüksek ALP, osteokalsin, osteonektin osteopontin ekspresyonu gibi kemik doku ile benzerlikleri vardır. Damar düz kas hücrelerinin %20-30'unu oluşturmaktadır. Damar duvarındaki adventisyal perisit hücreleri ve kalsifiye olabilen damar hücreleri alfa aktin, beta aktin gibi ortak fenotipik belirteçlere sahiptirler. Perisitler osteoblast ve kondrositlere dönüşebilen mesenkimal öncü hücreler olarak düşünülmektedir. Kalsifiye olabilen damar hücreleri gibi perisitlerde hücre ya da ekstra selüler matriks kültüründe büyük nodüller oluşturmaktadırlar. Bu nodüller tip 1 kollajen, OOPN, matrix Gla protein, ve osteokalsin içermektedirler. Atherosklerotik lezyonlarda bu tür hücrelerin aktivasyonu arter duvarında osteoprogenitör hücrelerin kaynağını oluştururlar (51).

## **2. 6. 2. Vasküler Kalsifikasyonu İnhibe Eden Faktörlerin Eksikliği:**

Birçok biyolojik olayda olduğu gibi vasküler kalsifikasyon da negatif geri beslenme ile kontrol edilmektedir. İnital kalsifikasyon atheroskleroz ile ilişkili iken, medial kalsifikasyon arteriosklerozun bir parçasıdır. Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda her iki tipte de kalsifikasyon görülmektedir. Koroner ve serebral arterlerin atherosklerozu inme, semptomatik anjina pectoris ve miyokard infarktüsü ile ilişkili iken atheroskleroz damar duvarlarında sertleşme ile birliktedir. Damar duvarlarındaki sertleşme nedeni ile sistol sonunda prematür olarak sol ventriküle nabız basıncı geri yansır ve her kalp atımında sol ventrikülde artmış basınca neden olur. Bunun sonucunda sol kalp hipertrofisi, sol ventrikül disfonksiyonu ve kalp yetmezliği gelişir (48). Daha önceki yıllarda VK'nın basitçe serum kalsiyum-fosfor dengesine bağlı olduğu düşünülmüş ancak son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda bu sürecin oluşumunu önleyen birçok mineral (sitrat, magnezyum gibi) ve spesifik proteinin yer aldığı tespit edilmiştir. Ektopik kalsifikasyonun engellenmesinde rol alan negatif düzenleyiciler arasında fetuin-A, MGP, OPG, OPN, BMP-7, PTHrP ve inorganik pirofosfat sayılmaktadır (48).

Fetuin A ( $\alpha$ -2 Heremans-Schmid glikoproteini); plazmada bulunan, negatif akut faz reaktanıdır; apatit kristallerinin yapımını ve damar duvarına çökmesini engelleyerek kalsifikasyonu önleyen glikoprotein yapısında bir moleküldür. Presipitasyon inhibisyonunda fetuin-A'nın rolü kalsiyum, fosfor ve fetuin-A'dan oluşan geçici kalsiprotein oluşmasıdır. Fetuin-A ektojik kalsifikasyonu engellerken kemik mineralizasyonunu inhibe etmez. Ekstraosseos dokudan çözünür olamayan kalsiproteinleri kemik dokusuna ya da retikuloosteositik sisteme taşınmasında rol oynar. Fetuin-A'dan yoksun bırakılan farelerde kalp, akciğer, cilt ve böbreklerde yaygın ekstraosseos kalsifikasyon geliştiği görülmüştür. Farelerde hiperkalsemi durumunda kemik kalsifikasyonunda artış görülmüştür. Vasküler kalsifikasyon için yüksek risk grubunda bulunan böbrek yetersizliği olan bireylerde serum Fetuin-A düzeyinin çok düşük olduğu tespit edilmiştir (53). Kettler ve arkadaşlarının hemodiyaliz hastalarında yaptıkları bir çalışmada fetuin-A düzeylerinin düşük olduğu hemodiyaliz hastalarında kardiyovasküler ve tüm sebeplere bağlı mortalitede artış olduğu tespit edilmiştir (48).

Matriks Gla protein kırık ve arter kalsifikasyonunun lokal bir inhibitörüdür. MGP'nin normalde arteriyel damar duvarında bulunduğu ve aterosklerotik plaklarda bu miktarın arttığı tespit edilmiştir. Son kanıtlar MGP'nin mezenkimal hücrelerin osteojenik hücrelere dönüşümünü BMP-2 üzerinden engellediği ve böylece damar duvarında gelişen mineralizasyonu önlediği gösterilmiştir (53).

Osteoprotegerin osteoklast aktivasyonunu inhibe eder ayrıca in vitro osteoklast apoptosisini hızlandırır. Sağlıklı populasyonda OPG seviyeleri ile koroner arter hastalığı arasında ciddi ilişki vardır ancak diyaliz hastalarında OPG ile kardiyak kalsifikasyonla bağımsız ilişkilidir. Diyaliz hastalarında, özellikle CRP seviyesi yüksek olanlarda, OPG seviyesi mortalite ile kuvvetli ilişkilidir (48). Morena ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OPG'nin yüksek değerlerinde ve aynı zamanlarda düşük değerlerinde mortalite artışı olmuştur. Yani OPG ile u şeklinde ilişki bulunmuştur. Bu sistemin iyi anlaşılabilmesi için OPG / RANK / RANKL sisteminin daha iyi anlaşılmasına ihtiyaç vardır (54).

Pirofosfatlar (PPi) hidroksi apatite oluşumunu inhibe ederler. Hemodiyaliz hastaları düşük pirofosfat seviyelerine sahiptirler. Bunun sebebi olarak diyalizde düşük moleküler ağırlıklı pirofosfatın diyaliz esnasında uzaklaştırılması olabilir.

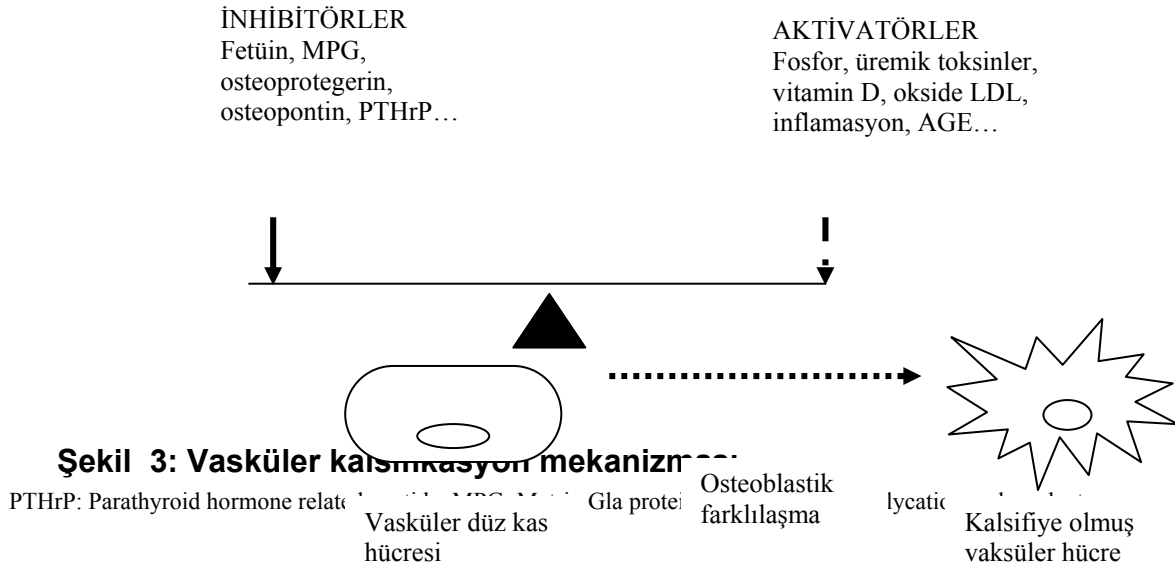
Fibrillin 1 marfan sendromu fenotipinden sorumludur ve fibrillin 1 eksik farelerde medial kalsifikasyon görülmektedir.

Karbonik anhidraz 2 eksik farelerde yaşla ilişkili olarak pek çok organda medial kalsifikasyon görülmektedir (48).

OPN; matriks proteini olup kalsifikasyonu önleyen bir diğer önemli moleküldür. OPN ayrıca apatit kristallerine bağlanmak suretiyle mineralizasyonu direkt olarak da engelleyebilmektedir ve dışardan OPN enjekte edilen farelerde ektopik kalsifikasyonun gerilediği bulunmuştur (53).

Smad 6 TGF beta sinyallerini inhibe eder. Smad 6 eksik farelerde ciddi aort ossifikasyonu ile sonuçlanan ciddi bozukluklara rastlanmıştır.

Kemik morfojenik proteinleri de kalsifikasyon mekanizmasında yer alan önemli proteinlerdir. BMP 2 vasküler kalsifikasyonu başlatırken, BMP 7 eksik farelerde kalsifikasyonda artış gözlenmezken BMP 7 tedavisi ile vasküler kalsifikasyonun inhibe olduğu görülmüştür. Sonuç olarak KBY 'de kemik demineralizasyonu ve vasküler kalsifikasyon bir biri ile ilişkili durumlardır. Osteoporoz ve vasküler kalsifikasyon çoğu zaman eş zamanlı bulunur. Her iki durumun gelişmesini engelleyecek yeni tedavi rejimleri üzerinde durulmaktadır.



**Tablo 2: Medial ve İntimal Kalsifikasyon için Risk Faktörleri (55):**

Risk Faktörleri	İntimal kalsifikasyon	Medial kalsifikasyon
Dislipidemi	+	-
Yaş	+	+
Yüksek kan basıncı	+	Karşıt (medial lezyonlar kan basıncı kontrolünü kötüleştirir)
Erkek cinsiyet	+	-
Sigara	+	-
İnflamasyon	+ (lokal)	+ (sistemik)
DM, Glu İntoleransı	+	+
<b>BÖBREK HASTALIĞI</b>		
GFR↓	-	+
<b>KALSİYUM</b>		
Hiperkalsemi	-	+
Positif denge	-	+
Hiperfosfatemide	+	+
PTH Bozuklukları	-	-
Diyaliz süresi	-	+

GFR: Glomeruler Filtrasyon hızı PTH: Paratroid hormon

### **2. 6. 3. Bozulmuş Kemik Yapım Yıkımı:**

Epidemiyolojik çalışmalarda postmenopozal kadınlarda ve yaşlanma ile ortaya çıkan osteoporozu olan kişilerde atherosklerozun ve koroner arter kalsifikasyonun artmış olduğu tespit edilmiştir (56,57). 25 -35 yaş arası kemik mineralizasyon kapasitesi pik seviyededir. Bundan sonra kemiğin mineralizasyon kapasitesi kademeli olarak azalır. İlginç olarak koroner kalsifikasyon 25-35 'li yaşlarda başlar ve ölüme kadar devam eder. Braun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda kemik mineral dansitometri değerleri ve koroner arter kalsifikasyon skoru arasında ters ilişkiyi tespit etmişlerdir (58) .

Vasküler kalsifikasyon ve osteoporoz arasındaki ilişki genetik olarak eksiltilmiş fare modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda araştırılmıştır. Matrix Gla protein ve OPG eksiltilmiş fareler osteopeni ve ciddi medial kalsifikasyon geliştirmekte ve anevrizma rüptürü nedeni ile ölmekteydiler (58). Price ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda yüksek doz D vitamini verilen farelerde vasküler kalsifikasyonda artış tespit edilmiştir. Vasküler kalsifikasyonu bifosfonatlar, OPG, vasküler ATPase, osteoklast inhibitörleri gibi kemik döngüsünü inhibe eden tedaviler vererek vasküler kalsifikasyonu inhibe edebilmişlerdir. Bu bilgiler bozulmuş kemik metabolizması ile vasküler kalsifikasyonun ilişkili olduğunu göstermektedir (59).

Braun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek koroner kalsiyum skoru ile düşük KMD değerleri arasında ilişki bulunmuştur. Düşük döngülü kemik hastalığı vasküler kalsifikasyon için riski artırmaktadır. 1993 yılında Hutchinson ve arkadaşları biyopsi ile ispatlanmış adinamik kemik hastalığı olan periton diyalizi hastalarının %90'ında vasküler kalsifikasyon saptanmışken, adinamik kemik hastalığı olmayan periton diyalizi hastalarının %35'inde vasküler kalsifikasyon saptanmıştır (60). London ve arkadaşlarının hemodiyaliz hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada düşük kemik yapım hızına sahip olan hastalarda daha yüksek arteriyel kalsifikasyon tespit edilmiştir ve bu ilişki önceden paratroidektomi yapılsın yapılmasın geçerlidir (61). Sonuç olarak adinamik kemik kalsiyum yükünü tamponlamakta yetersiz kalmaktadır.

PTH'nın oskülatuar salınımı osteoblastik ve anabolik etkiye sebep olur. Glukokortikoidlerin sebep olduğu ya da post menopozal osteoporozda PTH uygulamasının arkasındaki mantık budur. KBY hastalarında kalsitriol ve yüksek kalsiyum nedeni ile bu oskülatuar salınım bozulur ve bozulmuş kemik

metabolizmasına neden olur (62). Bu konuda yapılan diğerk bir çalışmada intermitan PTH verilen farelerde KMD değerlerinde yukselme, kemik kalsiyum içeriğinde artma ve boyuna kemik uzaması gerçekleşirken sürekli PTH verilen hastalarda bu gözlenmemiştir (63).

Yapılan bir çalışmada subtotal paratroidektomi 10 hemodiyaliz hastasının 2'sinde vasküler kalsifikasyonda belirgin düzelme sağlamış, 10 hastanın 7'sinde de başlangıç seviyesinde stabil kalmasını sağlamıştır (64). Hayvan deneylerinde osteoklast aktivitesini inhibe ederek etki gösteren tedavilerin vasküler kalsifikasyonu engellemekte etkili olduğu gösterilmiş ve sonuçta ciddi seviyelerde yüksek döngülü kemik hastalıklarının vasküler kalsifikasyona yatkınlık hazırladığı düşünülmüştür (59). Diyaliz hastalarında yapılan küçük bir çalışmada bifosfonatları koroner arter kalsifikasyonunu yavaşlattığı gösterilmiştir (65). Hruska ve arkadaşlarının havyan modellerinde bone morphogenic protein 7'nin hem düşük hem yüksek döngülü kemik hastalığında vasküler kalsifikasyonu iyileştirdiği gösterilmiştir(66,67). Sonuç olarak KBY hastalarında hem hiperdinamik hem de adinamik kemik metabolizma değişikliğinin vasküler kalsifikasyonla ilişkili olduğu görülmüştür.

#### **2. 6. 4. Serum Mineral Metabolizmasındaki Değişiklikler:**

Geçmişte kalsiyum x fosfor değeri 70 mg /dl kalsitriolun verilmemesi gereken düzey olarak kabul edilirdi. Bu seviyenin üstünde metastatik klasifikasyonların geliştiği dşnlmekteydi. Ancak bahsedilen 70 seviyesi invitro çalışmalar ve vaka takdimlerine dayanmaktaydı. Ayrıca bu rakam ekstraskletal kalsifikasyonun sadece serumun kalsiyum ve fosforla süpersatüre olması nedeni ile ortaya çıkan fizyokimyasal bir olay olarak düşünüldüğü dönmelere ait bir rakamdır. Fosfor değerinin artması ile vasküler düz kas hücrelerinin mineralize olduğu ve KBY'de artmış mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir (68). Damarların media tabakasındaki vasküler düz kas hücrelerinin artmış kalsiyum düzeylerinde fosfora ek olarak kalsifikasyona neden olabileceği gösterilmiştir (69,70). Vaka kontrol çalışmalarında yükselmiş fosfor, kalsiyum x fosfor değerlerinin cildin küçük arterlerindeki kalsifikasyonla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (71). Mazhar ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada fosfor değerindeki her 1mg /dl artışın kalsifik üremik arteriolopati riskinde 3,5 kat artışa neden olduğunu göstermişlerdir. Serum fosfor, kalsiyum, kalsiyum x fosfor ve PTH değeri valvuler kalsifikasyonu olan periton hastalarında

yüksek bulunmuştur; valvüler kalsifikasyon tüm sebeplere ve kardiyak nedenlere bağlı mortalite de prediktif değeri vardır (50). Rubel ve arkadaşları serum fosfor düzeyi 5 mg/dl ve üstü değerlerin kalp kapak replasmanı ile ilişkili olarak bulmuşlardır (bağımsız değişken) (72). Sonuç olarak böbrek yetersizliği hastalarında görülen mineral metabolizma bozuklukları diyaliz hastalarında görülen kardiyovasküler kalsifikasyona katkı sağlamaktadır.

## **2.7. İnflamasyon Oksidatif Stres ve Vasküler Kalsifikasyon:**

Yaş, ırk ve cinsiyet olarak eşleşmiş olarak genel populasyonla kıyaslandığında kronik böbrek yetersizliği ve son dönem böbrek yetersizliği hastaları daha kısa yaşam süresine sahiptirler. Son dönem böbrek yetersizliği hastalarında en sık mortalite ve morbidite nedeni kardiyovasküler sebeplerdir. Son dönem böbrek yetersizliği hastalarında Framingham Çalışmasında tespit edilmiş klasik risk faktörleri yaygın olarak bulunmakla beraber kardiyovasküler hastalıklar için artmış riski açıklamakta halen yetersizdir. Son dönemde yapılan çalışmalarda klasik olmayan risk faktörleri üzerinde durulmaktadır. Oksidatif stres ve akut faz inflamasyonun üremik kardiyovasküler risk artışına katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Üzerinde durulan diğer iki önemli durum da metabolik bozukluklar sonucu oksidatif stres ve inflamasyona sebep oldukları düşünülen malnütrisyon ve endotelial disfonksiyondur. Stenvinkel ve arkadaşlarının belirttikleri gibi son dönem böbrek yetersizliğinde koroner arter hastalığı "basit bir pompa problemi" değildir. Atheroskleroza yatkınlık sağlayan hiperkolestrolemi, diyabet, sigara kullanımı ve kronik böbrek yetersizliği artmış oksidatif stres, nitrik oksit miktarında azalma, akut faz inflamasyonunda artış ile ilgilidir (73, 74).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda kalsifikasyon gelişiminde inflamasyonun önemi ve gerekliliği vurgulanmaktadır. Tüm patolojik kalsifikasyon örneklerinde inflamasyonun bulunduğu tespit edilmiştir. Yumuşak doku kalsifikasyonu kronik inflamasyonun olduğu bölgelerde ortaya çıkmaktadır (tümör, sarkoidoz ve tüberküloz gibi). İnflamasyonun kemik yapım ve yıkım sürecinin birçok aşamasında rol oynadığı ve özellikle VSMC'nin osteojenik hücrelere dönüşümünde, osteoblastik öncül hücrelerin oluşumunda ve hidroksiapatit kristallerinin bu hücrelere çökmesinde görev aldığı bildirilmiştir (53). Buna karşılık kemik kaybında rol oynayan birçok inflamatuvar sitokin osteoklastogenezde de söz sahibidir. Örneğin proinflamatuvar sitokinlerden

IL-1 ve TNF-alfa'nın etkisiyle vasküler hücrelerden OPG ve RANKL ekspresyonun arttığı buna karşılık TGF- $\beta$  ve PPAR- $\delta$  vb. antiinflamatuvar sitokinlerin OPG yapımını baskıladığı tespit edilmiştir. İnterferon- $\gamma$  ise NF-kB tarafından uyarılan OPG/RANK/RANKL sistemini inhibe ederek osteoklastogenezi baskılamaktadır (53).

Hemodiyaliz hastaları ve henüz diyaliz tedavisi almayan KBY hastalarında proinflamatuvar sitokinler IL-6 ve TNF alfa seviyeleri yüksek bulunmuştur. Proinflamatuvar sitokinler damar hücrelerinde invitro koşullarda kalsifikasyona neden olmaktadır. Bu da inflamasyonla kalsifikasyon arasında yakın ilişkiyi göstermektedir. Normal böbrek fonksiyonları olan 875 hastada yapılan çalışmada IL -6, TNF alfa reseptör 2 ile koroner kalsiyum skoru arasında ilişki bulunmuştur. Fetüin-A sistemik kalsifikasyon inhibitörü olan bir proteindir. Kalsifikasyon inhibitörü olarak fetüin-A'yı araştıran pek çok çalışma olmakla beraber inflamasyon markırları ile ilişkisini çalışan çok az çalışma vardır. Yapılan son çalışmalarda hemodiyaliz hastalarında fetüin-A ile CRP arasında ters ilişki bulunmuştur (75).

Serum lipidleri kalsifikasyonun başka bir uyarandırılar. Üremik hastalar sıklıkla yüksek LDL seviyelerine sahiptirler. Üremik stres yüksek atherojenik ve reaktif okside LDL oluşumuna neden olur. İnvitro koşullarda asetile olmuş LDL'nin vasküler düz kas hücrelerinde osteojenik değişime sebep olduğu gösterilmiştir (76).

Klasik risk faktörlerine ek olarak üremik ortamdan kaynaklanan oksidatif stres, inflamasyon, endotelial disfonksiyon gibi bir takım patofizyolojik etkenler de kardiyovasküler risk artışına katkı sağlamaktadır (74).

KBY oksidatif stres ile ilişkilidir. Superoksit metabolizması sonucu üretilen ana serbest oksijen radikalidir. NAD(P)H oksidaz superoksidin ana kaynağıdır ve superoksid dismutazda ana uzaklaştırılma yoludur. Normal koşullar altında metabolizma sonucu üretilen ROS fonksiyonel ve yapısal bütünlüğü korumak için doğal antioksidan sistem tarafından uzaklaştırılır (77).

Pek çok patolojik durumda doğal antioksidan kapasiteyi aşacak şekilde ROS üretimi artar ve yapısal ve fonksiyonel molekülleri bozacak şekilde oksidatif stresse neden olarak ve doku hasarı ve disfonksiyona neden olur. Oksidatif stres, artmış ROS üretimi, antioksidan sistemin yetersizliğinden ya da her ikisinden kaynaklanabilir. Oksijen metabolizmasının sonucu olarak ortaya çıkan primer ROS çok reaktif ve sitotoksik olan superoksittir. Superoksid dismutaz isimli bir grup metollaenzim tarafından superoksid çok daha az toksik olan hidrojen perokside

dismute edilir. Oksidatif stres KBY'nin majör özelliklerinden kabul edilmektedir. Bu bazı gözlemlere dayanmaktadır:

1. Lipid peroksidasyon ürünlerinin plazmada artması ( KBY 'de lipid molekülleri ile ROS reaksiyonu ),

2. KBY'de ROS aracılı lipoperoksitler, reaktif karbonil bileşikleri ile proteinlerin modifiye olması sonucu ortaya çıkan glikolize son ürünler, lipokside son ürünlerin birikimi ,

3. ROS'un aracılık ettiği nitrik oksit inaktivasyonu, protein nitrasyonu, fonksiyonel NO eksikliği ve hipertansiyon,

KBY'de görülen artmış oksidatif stresin mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Nefrektomi yapılan sıçanlar ve kontrol grubu olarak normal sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada; KBY oluşturulmuş sıçanlarda ROS ile reaksiyona girmiş lipid son ürünleri, NO ve proteinlerde (nitrotirosin) artış olduğu artmış oksidatif strese işaret olarak tespit edilmiştir (77).

Nefrektomi yapılan sıçanlarda bir çalışmada antioksidan NAC verilerek üreminin hızlandırdığı ateroskleroza olan ratlarda ateromatöz lezyonların azaldığı tespit edilmiştir. Bu azalmanın makrofaj infiltrasyonunun azalmasından değil plak kollajen içeriğinin ve aortik nitrotirosin ekspresyonunun azalmasına bağlı olduğu tespit edilmiştir. Tepel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kronik diyaliz hastalarında 14,5 ay NAC verilen grubun plasebo verilen gruba göre kardiyovasküler olay açısından daha iyi sonuçlara sahip oldukları gösterilmiştir (78).

Nitrotirosin;NO ve süperoksit reaksiyonunun sonucu oluşan peroksinitrit üretiminin indirek bir göstergesidir. Peroksinitrit endotelde oksidatif hasarın devam etmesine sebep olur ve NO kullanılabilirliğini azaltır. Nitrotirosin koroner arterlerdeki aterosklerotik lezyonlarda, iskemi sonrası kalp dokusunda, preeklemtik plesantada tespit edilmiştir (77).

KBY hastalarında metabolik sendrom, anemi, inflamasyon, oksidatif stres ve anormal kalsiyum ve fosfor metabolizması gibi etkenlerin sinerjistik etkisi ile hızlanmış ateroskleroz görülmektedir. Klasik olmayan bu risk faktörleri KBY'nin başlangıcında ortaya çıkıp hastalığın ilerlemesi ile artarak KBY hastaları ile genel popülasyon arasındaki kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite farkından sorumludur (79).

### 1.2. 2.8. Son Dönem Böbrek Yetersizliğinde Fetüin-A'nin Klinik Rolü:

Fetüin-A 60 kDa ağırlığında karaciğerde sentezlenen bir proteindir. Fetüin-A negatif akut faz reaktanıdır. Fetüin-A'nın ana görevi hidroksiapatite kristallerinin oluşumunu ve yayılımını kısıtlamaktır. Ca, P ve fetüin-A'dan oluşan geçici kalsiprotein oluşturmak bu inhibisyon fonksiyonu gerçekleştirirken kullandığı yollardan biridir. Kalsiprotein partikülleri çözünmeyen kalsiyum partiküllerinin ekstraosseos dokudan kemik dokuya yada retikülohistiositik sisteme taşıyan "vakum temizleyiciler" olarak tanımlanabilir. Ek olarak fetüin-A damar düz kas hücrelerinde matriks veziküllerinin oluşumunu ve kalsifikasyonunu inhibe eder. Fetüin-A(-/-) farelerde yapılan bir çalışmada kalp, akciğer, cilt ve böbreklerde yaygın ekstraosseos kalsifikasyon geliştiği tespit edilmiştir. İnsanlarda rölatif Fetüin-A eksikliği ilk olarak 300 hemodiyaliz hastasının dahil olduğu bir kohort çalışmasında değerlendirilmiştir. Fetüin-A değeri düşük bulunan hastalarda bütün sebeplere ve kardiyovasküler nedenlere ait mortalite artmıştır. Bu çalışmada Fetüin-A ile CRP arasında negatif ilişki tespit edilmiştir. Düşük Fetüin-A seviyeleri olan hastaların serumlarının normal serumlara göre Ca ve P çökmesini engellemekteki kapasiteleri daha az bulunmuştur (48). Hipoalbünemi fetüin-A eksikliği ile sıkı ilişki içindedir; bu durum MIA sendromu ile ilişkilendirilebilir. Periton diyalizi hastalarında düşük fetüin-A seviyesi MIA sendromu, mortalite ve kardiyovasküler olaylar arasında ilişki gösterilmiştir. Serum fetüin A ve CRP arasındaki ilişki temel alınarak yapılan çalışmalarda kardiyovasküler ve diğer nedenlere bağlı mortalitenin inflamasyonla ilişkili prediktörü olarak tanımlanabileceği ifade edilmiştir (14).

#### 2.8.1 Fetüin-A'nin Biyolojik Özellikleri:

- 1.CaxP çökmesinin kinetik inhibisyonu (fizyokimyasal),
- 2.Kalsiyumfosfat kristallerinin kalsiprotein partikülleri oluşturarak stabilizasyonu,
- 3.Kalsiyum, fosfat, Fetüin -A ve MGP içeren yüksek molekül ağırlıklı komplekslerin oluşumu (erken kalsifikasyon çekirdeğinin temizlenmesi ),
- 4.Negatif akut faz reaktanı,
5. TGF βtip 2 reseptörü olarak TGF β inhibisyonu,
- 6.İnsülin aralı insülin otoresptör otoregülasyonu ve tirozin kinaz aktivitesi ile insülin duyarlılığını artırır,

(52)

### 1.3. 2.9. Vasküler Kalsifikasyonun Görüntülenmesi ve Klinik Uygulamaları:

Vasküler kalsifikasyonu tespit edip değerlendirmek için floroskopi, dijital anjiyografi vb. birçok görüntüleme yöntemi kullanılmış fakat tatmin edici sonuçlar elde edilememiştir. EBCT ve multi dedektör BT'nin (MDCT) keşfi ile bu arayışlar son bulmuştur. EBCT ve MDCT teknikleri kullanılarak damar kalsiyum skorlaması yapılabilmekte ve kantitatif değerler elde edilebilmektedir. Yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığı değerlendirilmesinde koroner kalsiyum skorlaması oldukça sensitif bulunmuştur (53)

**Tablo 3: Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi için en geçerli 10 endikasyon**

	EBBT	MSBT
1.Koroner arter stenozunu göstermek için		
invaziv olmayan koroner anjiyografi	+	++
2.Koroner arter cerrahisi sonrası takip	++	+++
3.Kardiyak değerlendirme için koroner kalsiyum skorlama	+++	+++
4.Koroner anomalileri göstermek için	++	+++
5.Kardiyak kalsifikasyonu görüntülemek (perikardiyal,kapak)	+++	+++
6.Kardiyak kütleinin değerlendirilmesi	++	++
7.Sağ,sol ventrikül volum ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi	++	++
8.Kardiyak cerrahi öncesi ve sonrası görüntüleme	++	+++
9.Konjenital anomalileri değerlendirmek için	++	+++
10.pulmoner ve kardiyak venler ve atriyumları görüntülemek	++	+++

Klinik kullanımda EBCT ve MSBT'nin tanısal anlamı +: Sınırlı  
++: Uygun +++: Mükemmel

Koroner arter hastalığının gelişmiş toplumlarda birinci sıradaki ölüm nedeni olması ve hastaların yarısından çoğunda ön belirtiler vermeksizin en ağır klinik formlarda ortaya çıkabilmesi, bu hastalığa yönelik tarama testleri geliştirme isteği hep uyandırmıştır. Bu testler yardımı ile asemptomik ancak riski yüksek hastaların saptanarak mevcut tanı ve tedavi yöntemleri ile istenmeyen olayların önüne geçilmesi amaçlanır. Koroner arter hastalığını tarama amacıyla, klinik, fonksiyonel ve/veya anatomik kriterlere dayalı çok sayıda yöntem geliştirilmiştir. Ateroskleroz plağını anatomik kriterler ile tanımlanması fonksiyonel testlere göre daha direkt ve ikna edici olduğundan görüntüleme yöntemleri üzerinde özellikle durulmuştur. Buna rağmen

plaklı ve normal duvar segmentlerini ayırt etmeyi sağlayan, yaygın olarak uygulanabilir, her bakımdan eksiksiz bir yöntem henüz geliştirilmiş değildir. Ancak, son yıllarda bu konuda önemli ilerlemelerin olduğuda açıktır. Koroner arter kalsiyum skoru tayini bu alandaki önemli adımlardan birini oluşturur.

Aterosklerotik değişiklikler gösteren koroner arter segmentlerindeki yapısal komponentler arasında kalsiyum, yüksek radyoopasitesi ile X-ışını kullanan tomografik görüntüleme yöntemleri ile kolaylıkla fark ve lokalize edilebilen bir hedefdir. Koroner arterlerde duvar kalsifikasyonu ile aterosklerotik koroner arter hastalığı arasında güçlü bir paralellik bulunur.

Koroner arter duvar kalsifikasyonunun gösterilmesi amacıyla önce elektron ışıklı tomografi cihazları daha sonra da çok dedektörlü spiral tomografi cihazları kullanılmıştır. Halen bu cihazlar ile koroner arter kalsiyum tayinleri yüksek duyarlılıkla, birkaç saniyede ve kontrast kullanılmadan tayin edilebilmektedir. Koroner kalsiyum skorlaması yapılırken kullanılan birim "Agatston Ünitesi" olarak tanımlanır. Normali, koroner arterlerde kalsiyum bulunmamasıdır. Değerlendirmede hastanın hem mutlak skora göre hangi risk gruplarından hangisine, hem de yaş ve cinsine göre hangi risk persantiline girdiğine bakılır. Böylece, örneğin 70- 80 yaşlarında olguda düşük koroner kalsiyum skoru düşük risk grubunda olma anlamına gelirken, 20-30'lu yaşlarda aynı skor akselere ateroskleroza işaret edebilir.

Asemptomatik olgularda, koroner arter kalsiyum skoru ile birlikte değerlendirildiğinde, Framingham risk skorunun koroner ölüm ve nonfatal miyokard enfarktüsü için prediktif değeri artar. Koroner arter kalsiyum skorunun sıfır olması koroner olay gelişim riski veya miyokardiyal iskemi olasılığını ortadan kaldırmaz. Orta derecede risk sahibi olanlarda bu katkı daha belirgindir. Üç yıl takip edilen asemptomatik 2000 olgudan koroner kalsifikasyonu pozitif olanlarda negatif olanlara göre majör koroner olay gelişme riskinin 11 kat fazla olduğu gösterilmiştir (79).

Pozitif kalsiyum skoru, koroner arter hastalığının varlığını kanıtlar, skor ile orantılı olarak majör koroner olay gelişme riski hakkında bilgi verir; ikincil koruma gerektiğini işaret eder ve diğer veriler ile birlikte koroner arterlerin yapı ve fonksiyonlarına ilişkin daha ileri bilgiler sağlayan incelemelere ihtiyaç bulunduğunu gösterebilir (80).

MSBT koroner kalsiyum skorları 0 olan hastalar koroner arter kalsifikasyonu olmayan hastalar, kalsiyum skoru 1-99 arası ve 100- 399 arası değerler ise sırasıyla hafif ve orta derecede aterosklerotik plak ile uyumludur. Kalsiyum skoru 400 ve

üzerinde olan hastalar asemptomatik bile olsalar yaygın aterosklerotik plak varlığından şüphelenilmeli ve gerekli kardiyak incelemeler yapılmalıdır. Asemptomatik hastalarda koroner arter kalsifikasyon varlığı kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından dikkat edilmesi gereken bir durumdur (81).

Koroner arter kalsifikasyonlarının gösterilmesi hemen daima koroner arter hastalığının ve o lokalizasyonlarda aterom plaklarının bulunduğunu kanıtlar. Ancak aterom plakları polifazik seyirlidir. Tüm plaklar aynı evrede bulunmazlar. Hastalar ve aynı hastadaki plaklar arasında fark bulunabilir. Bu nedenle, plak düzeyinde kalsifikasyon ile o plağın ciddiyeti, riski ve lümen daralması arasındaki ilişki zayıftır. Yaygın koroner kalsifikasyonu bulunan ancak kayda değer lümen daralması bulunmayan hastalar görülebileceği gibi kalsifikasyon olmadan veya düşük toplam kalsiyum skorun sahip iken yaygın, riskli, aktif aterom plaklarına sahip olan olgular görülebilir. Ancak, uç örnekler bir yana bırakılır ve plak düzeyinde değil de bütün olarak hasta düzeyinde bakılırsa, aterosun polifazik karakteri nedeniyle, bazı segmentlerde kalsifik plakların görülmesi o hastada diğer fazlardaki plaklarında bulunma olasılığını yükseltir. Bu nedenle, koroner arterlerde duvar kalsifikasyonlarının yer ve miktarlarını belirlemek koroner arterlerdeki aterosklerotik anatomiye tümüyle tanımlamaya yetmez. Buna karşın bir risk göstergesi olarak kullanılabilir (82).

#### *1.4.2.10. Son Dönem Böbrek Yetersizliği Bulunan Hastaların Kemik Mineral Dansitesi:*

Kalsiyum ve fosfor metabolizmasında böbreklerin önemli bir yeri vardır ve bu nedenle böbrek yetmezlikli hastalarda kalsiyum ve fosfor metabolizması bozukluklarına sık rastlanır. GFR 60 mL/dk altına düştüğünde mineral metabolizması bozukları görülmeye başlanır. KBY'nin ilerlemesi ile Ca ve P konsantrasyonlarını düzenlemek için D vitamini, PTH ve fosfatonin metabolizmasında değişiklikler olmaya başlar. Ancak böbrek hastalığının ilerlemesi ile normal mineral hemostazı sağlanamaz ve sonuç olarak:

1. Ca, P, PTH ve D vitamini konsantrasyonunda değişiklikler,
2. Kemik yapım yıkımında ortaya çıkan bozukluklar nedeni ile kemik kırıkları

3.Çocuklarda boyuna uzamada ortaya çıkan bozukluklar,

4.Yumuşak doku ve arterlerde kalsifikasyon ortaya çıkar.

Geleneksel olarak bu grup bozuklar renal osteodistrofi olarak adlandırılmıştır ancak bu daha çok kemik ile ilgili bozukluklara vurgu yapmaktadır (83). 2005 yılında uluslararası bir organizasyon olan Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) mineral ve kemik metabolizması bozuklukları ile birlikte kemik dışı bulgularla da kendini gösteren bu grup bozuklukları KBY-mineral kemik bozuklukları olarak adlandırılmıştır (84).

**Tablo 4. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) KBY-Mineral kemik bozuklukları (CKD- MBD)ve renal osteodistrofi sınıflaması**

<p><b>CKD-MBD Tanımı</b></p> <p>KBY nedeni aşağıdakilerden biri veya fazlası ile ortaya çıkmış mineral ve kemik metabolizması bozuklukları :</p> <p>Ca, P, PTH, D vitamini metabolizması bozuklukları,</p> <p>Kemik yapım-yıkım,mineralizasyon, volum, boyuna uzama ve gücünde bozukluklar,</p> <p>Damar yada yumuşak doku kalsifikasyonları,</p>
<p><b>Renal Osteodistrofi Tanımı</b></p> <p>Renal osteodistrofi KBY'ye bağlı kemik morfolojisinde ortaya çıkan değişikliklerdir</p> <p>Sistemik bir bozukluk olan CKD-MBD'nin kemik bulgularından biridir ve kemik biyopsisinin histomorfometrisi ile değerlendirilir.</p>

(84)

Renal osteodistrofiyi de içine alan CKD-MBD teriminin kullanılmasının 3 nedeni vardır:

1. KBY nedeni ile ortaya çıkan mineral ve kemik metabolizması bozukluklarına sadece kemik açısından bakan dar bakış açısından kurtarıp bunun geniş bulguları olan, ciddi bir bozukluk olduğuna dikkat çekmek,
2. Kemik biyopsileri kemik patolojileri hakkında güçlü ve en bilgi verici yöntem olmakla beraber; biyopsi dayalı tanımlamaların ve sınıflandırmaların KBY'de ortaya çıkan mineral ve kemik metabolizması bozuklarının tanımlanmasında klinik açıdan ve tedavi planlanması açısından yetersiz kalması,
3. Etkili olan mekanizmalar tam açıklanamamakla birlikte KBY'de ortaya çıkan kemik ve mineral metabolizması bozukları ile kırıkların ciddiyeti, vasküler kalsifikasyon ve kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişkinin varlığı (83),

Kemik yapısı KBY'de bozulmaktadır. Tüm yaş gruplarında kalça kırığı riski normal popülasyona göre yüksektir 40'lı yaşlarda diyaliz hastaları yaş ve cinsiyet olarak eşleşmiş popülasyona göre 80 kat artmış riske sahiptir (92). Diyaliz hastalarında görülen kalça kırıklarına bağlı mortalite diyalize girmeyen hastalarla karşılaştırıldığında 2 kat daha fazladır. Kalça kırıklarının yaş, cinsiyet, diyaliz süresi, ve periferik vasküler hastalıkla ilişkili olduğu görülmüştür. Bir başka analiz ırk, cinsiyet, diyaliz süresi, yüksek ve düşük PTH değerleri ile ilişkili olduğu görülmüştür. 9704 kadın hastada yapılan bir çalışmada KBY kalça kırığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür (91).

Geçmişte daha çok kemik dansitesi üzerinde durulmuştur ve genellikle DEXA ile değerlendirilmiştir. Tedaviye yönelik çalışmalarda DEXA ile tespit edilen KMD artışına rağmen kırık riskinde orantılı düşüş görülmemiştir (93). Bu bilgi diğer görüntüleme yöntemlerinin gelişmesine ve osteoporozun tekrar tanımlanmasına neden olmuştur. Osteoporoz kemik kuvvetinin azalması sonucu kırık riskinin artması şeklinde tekrar tanımlanmıştır Kemik kuvveti kemik dansitesi ve kemik niteliği tarafından belirlenir. Kemik niteliği, kemik yapım yıkımı ve remodelingi, minerlizasyonu, kollejen çapraz bağlanması gibi faktörlerden etkilenir.

Kemik kitlesi ölçümünde yaygın olarak kullanılan noninvaziv testler :

- 1.Single Foton Absorpsiyometri
- 2.Kuantitatif Bilgisayarlı Tomografi
- 3.Dual Foton Absorpsiyometri
4. Dual Enerji X Işını Absorpsiyometri .

Kemik mineral dansitesi (KMD), sıklıkla dual-enerji- x-ışını absorpsiyometri (DEXA) yöntemi ile ölçülmektedir. Kuantitatif BT scan trabekuler ve kortiko kemik ayrımı yapılabilmesi nedeni ile DEXA için bir alternatif olabilir. Diyaliz tedavisi almayan kişilerde BT'nin kırık riskini tahmin etmede DEXA' ya üstün olduğu gösterilmiş ancak KBY hastalarında diyaliz hastalarında çalışılmamıştır. DEXA'nın diğer tekniklere üstünlüğü kısa ölçüm zamanı, düşük radyasyona maruz kalma, düşük hata payı ile osteopeni riski ve kemik mineral içeriği tespit edilebilmesidir (85).

KBY'de osteopeni ve osteoporoz ile ilgili çalışmalar genellikle DEXA ile yapılmış ve KBY'de yüksek oranda görülmüştür (92,93). DEXA kemik dansitesi hakkında fikir verirken niteliği hakkında bilgi vermez. Yapılan iki kesitsel çalışmada DEXA ile ölçülmüş KMD ile kırık riski arasındaki ilişki gösterilmiş bu konuda yapılmış ancak longitudinal çalışmalar yoktur (94,95).

DEXA ile kemik mineral dansitesi, kesin ve hızlı olarak ölçülebilmekte ve osteopeni-osteoporoz gibi hastalıkların tanısı konulabilmektedir. Değerlendirilen bölgeler radius distali, femur proksimali, ve dorsolomber vertebralardır. Ölçüm yapılan bölgeler arasında KMD değerleri farklılık göstermektedir ve risk faktörleri değerlendirilirken mutlaka hangi bölgeden ölçüm yapılacaksa o bölgenin standart değerleri göz önüne alınmalıdır. Örneğin, DEXA ile kalça ölçümleri ile lomber ölçümler arasında fark olabilmektedir ve buna sebep olarak aort kalsifikasına bağlı artefaktlar gösterilebilir (95).

Kemik mineral dansitometrinin kullanıldığı alanlar:

- 1.Osteoporoz tanısı için,
- 2.Osteopeni derecesini ve kırık riskini belirlemek
- 3.Tedaviye kemiğin verdiği cevabı takip etmek,

Aksiyal kemiklerde kırık riski (omurga , proksimal femur) ölçüm yapılan bölgelerdeki kemik mineral dansitesi ile doğrudan ilişkilidir (86).

KBY hastalarında prediyalitik ve diyalitik dönemde genel popülasyona göre daha düşük KMD değerleri vardır (87).

Genel popülasyonla kıyaslandığında kalça kırığı insidansı ve buna bağlı mortalite daha yüksek bulunmuştur (88).

Birçok alışmada KMD ile kemik kırıkları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (89). Buna rağmen bazı çalışmalara göre vertebral kırıklı kronik böbrek hastaları ile kırığı olmayan hastalar benzer KMD değerlerine sahiptirler (90). KMD lm tekniği ve yeri bu çelişkiden sorumlu tutulmaktadır.

Diyaliz hastalarında kemik turnover bozuklukları kemik kırığı riski için önemlidir ve DEXA'nin KBY'de spesifite ve sensivitesi net olarak bilinmemektedir. NKF'nin ( National Kidney Foundadtion) organize ettiği panelde halen renal osteodistrofide ve kemik yapısını göstermede altın standart kemik biyopsisi olarak kalmıştır (96).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza en az 6 ay süreyle diyalize girmekte olan son dönem böbrek yetmezlikli 80 hasta dahil edilmiştir. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan onay alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 80 hastanın 46'sı periton diyalizi, 34'ü hemodiyaliz tedavisi almaktaydı. Hastalar aydınlatılmış onam formunu okuyup imzaladıktan sonra çalışmaya dahil edilmişlerdir.

Periton diyalizi grubunda olan 46 hastanın yaş ortalaması  $50,43 \pm 15$  yıl olup; 28'i erkek, 18'i kadındı. 34 hemodiyaliz hastasının yaş ortalaması  $47,74 \pm 12,33$  yıl olup; 20'si erkek, 14'ü kadındı. Hastaların dosyalarından elde edilen bilgilere göre periton diyalizi grubunda böbrek yetmezliğinin nedenleri; 1'er hastada polikistik böbrek, amiloidoz, Ig A nefropatisi, kronik pyelonefrit, 5 hastada hipertansiyon, 4 hastada diyabetik nefropati, 2 hastada nefrolitiasis idi. 31 periton diyalizi hastasında kronik böbrek yetmezliğinin sebebi bilinmemekteydi. Hemodiyaliz hasta grubunda böbrek yetmezliğinin nedenleri; 1'er hastada amiloidoz, Ig A nefropatisi, 2'şer hastada nefrolitiasis, glomerulonefrit, 3'er hastada polikistik böbrek, diyabetik nefropati ve 22 hastada kronik böbrek yetmezliğinin sebebi bilinmemekteydi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların; yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, primer hastalıkları, diyaliz süreleri, rutin biyokimik değerleri kaydedildi. Hastaların kan basıncı ölçümleri 10 dakika istirahat sonrası yapıldı. Sistolik kan basıncı 140mmHg ve/veya diastolik KB'ı 90mmHg olan veya antihipertansif ilaç kullanan hastalar hipertansif olarak kabul edildi. Hemodiyaliz hastaları haftada 3 kez 4'er saat süreyle, semisentetik diyaliz membranı kullanılarak bikarbonatlı diyalize alınmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen periton diyalizi hastaları günde 4 kez değişim yapmaktaydılar ve 41 hasta düşük kalsiyumlu diyalizat kullanırken 5 hasta yüksek kalsiyumlu diyalizat kullanmaktaydı.

Çalışmaya dahil edilen periton diyalizi hastalarının aktif D vitamini ve kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı kullanım oranları sırası ile %78,9 ve %63,3 iken hemodiyaliz hastalarında %78,3 ve %65,2 idi.

#### **Çalışmadan dışlanma kriterleri:**

1. Altı aydan kısa süreli hemodiyaliz tedavisi altındaki hastalar,
2. Son bir ay içinde ağır travma, cerrahi operasyon veya yanık öyküsü bulunan hastalar,
3. Semptomatik ve dekompanse karaciğer hastalığı bulunan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmamız kesitsel bir çalışma olarak planlandı. Hastalardan:

1. Tam kan ve biyokimyasal parametreler
2. Radyolojik Tetkikler:
  - DEXA tekniği ile kemik mineral dansitesi tespiti,
  - Multi slice BT ile koroner kalsiyum skoru tespiti yapıldı.

Hastalardan bir gecelik açlığı takiben venöz kan örnekleri alındı. Hastaların biyokimya ve tam kan değerleri Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi biyokimya ve hematoloji laboratuvarında çalışıldı. IL-6, TNF  $\alpha$ , fetüin-A, nitrotirosin için boş tüpe alınan kanlar 5000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumları

ayrıldı. Numuneler epandorf tüplere konularak elisa çalışmasının yapılacağı güne kadar -80 °C'de saklandı.

### **Fetuin A Ölçümü:**

Fetuin A, ticari kit kullanılarak (AssayMaxHuman, Kat no:EG3501-1) ELİSA yöntemi ile ölçüldü (Testin normal aralığı: 300-400 µL/ml).

**Testin prensibi:** İnsan fetuin-A'nın farklı epitoplarna bağlanan iki anti-fetuin-A poliklonal antikoru kullanılarak yapılan sandviç ELİSA yöntemidir.

ELİSA kuyucuklarına konulan serumdaki fetuin A, kuyucuklardaki katı faza bağlı bulunan anti-fetuin A antikoru ile reaksiyona girer. İlk inkübasyon periyodundan sonra reaktif olmayan plazma komponentleri yıkama ile uzaklaştırılır. Sonra, kuyucuklara konulan horseradish peroksidaz bağlı 2.antikor katı faza bağlı fetuin A ile reaksiyona girer. Substrat ilavesi ile başlayan reaksiyon asit ilavesi ile durdurulur ve oluşan rengin absorbansı ELİSA cihazında okunur. Çalışma sonunda standartların grafiğinden fetuin A konsantrasyonuna karşılık gelen absorbans değerleri ile numunelerin konsantrasyonu hesaplanır.

**Testin Yapılışı:** Epandorflarda -80 °C'de saklanmış olan hastalara ait serumlar oda ısısında bekletilip eritilerek çalışmaya hazır hale getirildi. Kuyucuklara 50 µL serumdan konuldu ve 2 saat inkübasyona bırakıldı. Yıkama yapıldıktan sonra horseradish peroksidaz bağlı 2.antikor eklenip 1 saat kadar inkübasyona bırakıldı. 5 kez 200 µL yıkama solusyonu ile yıkama yapıldıktan sonra 50 µL streptavidin peroksidaz konjugattan eklenerek 30 dk inkübe edildi. Tekrar 200 µL yıkama solusyonu ile yıkama yapıldıktan sonra 50 µL kromojen substrat eklenerek 15 dk kadar oda ısısında inkübe edildikten sonra mavi renk değişimi elde edildi. 450 nm ELİSA cihazında absorbans değerleri okunarak numunelerin konsantrasyonları hesaplandı.

### **3. 2. TNF-α Ölçümü:**

TNF-α, ticari kit kullanılarak (AssayMaxHuman, Kat no:ET2010-1) sandviç ELİSA yöntemi ile ölçüldü. AssayMax TNF-α elisa kit, insan plazma, serum ve hücre kültür süpernatantlarında TNF-α tespit etmek için dizayn edilmiştir. (Kitin normal aralığı: 0,05-0,5 ng/ml)

**Testin prensibi:** TNF-α'ya spesifik monoklonal antikolar kuyucuklara konulur. Standart ve örneklerdeki TNF-α immobil antikor ve streptavidin-peroxidse konjugat ile tanınmış biyotinlenmiş poliklonal TNF-α'ya özgü antikorla sandviçlenir. Bağlanmamış materyal yıkanır ve peroxidaz enzim substrat eklenir. Renk değişimi bittiğinde renk yoğunluğu ölçülür.

**Testin yapılışı:** Epandorflarda -80 °C'de saklanmış olan hastalara ait serumlar oda ısısında bekletilip eritilerek çalışmaya hazır hale getirildi. 50 µL standart ve serum örnekleri kuyucuklara konulup 2 saat inkübe edildi. 200 µL yıkama solusyonu ile 5 kez yıkama yapıp kuyucuklara 50 µL biyotinlenmiş TNF α antikoru eklenip 2 saat daha inkübe edildi.200 µL yıkama solusyonu ile 5 kez yıkama yapıldı ve 50 µL streptavidin peroksidaz konjugat eklenip 30 dk inkübe edildi. 5 kez daha 200 µL yıkama solusyonu ile yıkama yapıldı ve 50 µL kromojen substrat eklendi. 12 dk beklenip mavi rengin oluşmasından sonra 50 µL stop solusyon eklenip mavi rengin yeşil renge dönüşmesi beklenildi. Daha sonra 450 nm 'de absorbanslar okunup konsantrasyonlar hesaplandı.

### 3. 3. Nitrotirozin Ölçümü:

Nitrate( $\text{NO}_3$ ) ve Nitrit ( $\text{NO}_2$ ) sıklıkla nitrik oksit üretiminin göstergesi olarak kullanılırlar. Bu analyet tek başına NO üretiminin sonuçlarını veya in vivo serbest radikallerin fazla üretimi ve reaksiyonlarının yan etkilerini göstermekte yetersizdir. Aktif NO metabolitleri süperoksitle reaksiyon vererek güçlü oksidan ve nitratlayıcı bir ajan olan  $\text{ONOO}^-$  oluşumuna neden olur. Proteinlerle,  $\text{ONOO}^-$  reaksiyonu sonucu nitrotirosin oluşur.  $\text{ONOO}^-$  aracılı oksidasyon /nitrasyon reaksiyonların stabil son ürünü olan nitrotirosin, pek çok hastalıkla ilişkili bulunan NO'nin sebep olduğu in vivo hasarın bir göstergesi olarak kullanılabilir.

Nitrotirosin basit bir sandviç ELİSA yöntemi ile ölçüldü. NWLSS™ (kat no:NWK-NTR01) marka ticari kit kullanıldı (Kitin normal aralığı: 2 nm-1500 nm).

**Testin Prensi:** Çalışma prosesinde antikor kaplı plate (anti nitratlanmış KLH) ve biyotinlenmiş sekonder tracer antikor kullanılır. Streptavidin–peroksidaz ve sonrasında tetrametilbenzidin eklenerek örnekte bulunan nitrotirosin miktarı ile orantılı şekilde renk değişikliği ortaya çıkar. Sitrik asit solusyonu eklenerek reaksiyon durdurulur ve 450 nm'de okutulan absorbans değerleri ile numunelerin konsantrasyonu hesaplanır.

**Testin Yapılışı:** Epandorflarda  $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 'de saklanmış olan hastalara ait serumlar oda ısısında bekletilip eritilerek çalışmaya hazır hale getirildi 100  $\mu\text{L}$  serum ve kontrol uygun kuyucuklara konulup 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası 4 kez 200  $\mu\text{L}$  yıkama solusyonu ile yıkama yapıp 100  $\mu\text{L}$  dilüe tracer eklenip 1 saat daha inkübe edildi. 4 kez daha 100  $\mu\text{L}$  yıkama solusyonu ile yıkama yapıp 100  $\mu\text{L}$  streptavidin–peroksidaz eklendi.1 saat inkübe edildikten sonra 4 kez daha 100  $\mu\text{L}$  yıkama solusyonu ile yıkama yapıldı. 100  $\mu\text{L}$  tetrametilbenzidin eklendikten sonra kapatılarak oda ısısında ve karanlıkta 30 dk daha inkübasyon yapıldı. Sitrik asid solusyonu eklenerek reaksiyon durduruldu ve 450 nm de absorbanslar okunarak numunelerin konsantrasyonları okundu.

### 3. 4. IL-6 Ölçümü:

IL-6, Innovation on the Move (catalog no:BMS213/2CE) marka ticari kit kullanılarak ELİSA yöntemi ile ölçüldü ( Kitin normal aralığı: 1,4-14,1 pg/ml ).

**Testin prensibi:** Anti insan IL-6 antikorları mikrokuyucuklarda adsorbe edilmiştir. Örnek ve standartlarda bulunan insan IL-6 mikrokuyucuklarda adsorbe olmuş antikorlara bağlanır. Biotinle konjuge olmuş anti insan IL-6 antikorlar eklenir ve ilk antikorlar tarafından tutulmuş olan Human IL-6 'ya bağlanır. İnkübasyonu takiben yıkama basamağında konjuge olmamış anti human IL-6 antikorları uzaklaştırılır. Streptavidin–HRP eklenir ve biyotinle konjuge olmuş anti Human IL-6 antikorlarına bağlanır. İnkübasyonu takiben bağlanmamış Streptavidin HRP yıkama basamağında uzaklaştırılır. Kuyucuklara HRP ile reaksiyon veren substrat solusyonu eklenir. Örnek ve standartlarda var olan Human IL-6 ile orantılı olarak renk değişimi olur. Asit eklenerek reaksiyon durdurulur. Sonuçlar 450 nm'de okunur ve standart grafiğinden faydalanılarak numune konsantrasyonları hesaplanır.

**Testin Yapılışı:** Epandorflarda  $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 'de saklanmış olan hastalara ait serumlar oda ısısında bekletilip eritelerek çalışmaya hazır hale getirildi Kontrol kuyucuklarına 100  $\mu\text{L}$  assay buffer; örneklerin konulacağı kuyucuklara ise 50  $\mu\text{L}$  assay buffer ve serum konuldu. Daha sonra her kuyucuğa 50  $\mu\text{L}$  biyotinle konjuge olmuş anti insan IL-6 antikorlar eklendi. 2 saat oda ısısında inkübe edildi. 400  $\mu\text{L}$  yıkama solusyonu ile 4

kez yıkama yapıp 100 µL streptavidin HRP ekledi. Üzeri kapatılarak oda ısısında 1 saat 100 rpm hızında çalkalamada inkübe edildi. İnkübasyon sonrası 4 kez daha 400 µL yıkama solusyonu ile yıkama yapıldıktan sonra 100 µL HRP ile reaksiyon veren substrat solusyonu eklendi. Işığa direk maruz olmayacak şekilde 10 dk kadar inkübe edildi. Kuyucuklarda mavi renk değişimi oluşduktan sonra asit eklenerek reaksiyon durduruldu. 450 nm'de absorbanslar okunarak IL-6 konstarasyonları hesaplandı.

### **3. 5. Kemik Mineral Dansitometri (DEXA):**

Hastaların KMD değerleri dosyalarından temin edilmiş olup, son bir yıl içinde ölçüm yapılmamış hastalara Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nükleer Tıp bölümünde çekimler yapılmıştır. Çalışma kapsamında hastaların lomber omurga (L1-L3 ve L2-L4) ve proksimal femur (femur total, femur trokanter ve Wards üçgeni) kemik mineral yoğunlukları (KMY) anteroposterior olarak çift enerjili x- ışınli absorpsiyometri (DEXA) yöntemi ile Lunar GE cihazı (MDL DPX Prodigy-tech. 150070, Madison, USA) kullanılarak ölçülmüştür. Tarama voltajı 67kv, 1500mA akım, 20.0 µGy dozda, tarama süresi yaklaşık 3 dakika idi. Sonuçlar her iki bölgenin KMY(g/cm<sup>2</sup>), T ve Z skorları alınarak değerlendirilmiştir.

### **3. 6. Koroner Arter Kalsiyum Skoruması:**

Koroner arter kalsiyum skoruması 64-MDCT scanner (Somatom Sensation 64, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Almanya) ile gerçekleştirilmiştir. İnceleme sırasında kalp kraniyokaudal yönde, karinadan apekse kadar taranmıştır. İşlem esnasında 140 Kv'lık tüp voltajı, 190 mAs'lik efektif tüp akım zamanı çarpımı, 24x1,2 mm'lik bir kollimasyon, rotasyon başına 2.8 mm masa desteği ve 33 ms'lik tüp rotasyon zamanı elde edilmiştir. Her hastada, mediyum düz kıvrımlı kermelde (B35f) ve 512x512'lik rekonstrüksiyon matriksinde %65'lik R-R rekonstrüksiyonu hazırlanmıştır. Daha sonra rekonstrükte edilen bütün görüntüler kalsiyum skorumama maksadıyla (Syngo Calcium Scoring CT, Siemens, Almanya) dış ortama aktarılmıştır (Leonardo, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Almanya). Koroner kalsiyum skorumama Agatston ve arkadaşlarının tarif ettiği şekilde 130 HU'luk bir eşik göz önüne alınarak hesaplanmıştır (44).

Hastalar KAKS'a göre, KAKS 0 olanlar (Grup 1), düşük kalsiyum skorlu hastalar (KAKS 1-9, Grup 2), orta kalsiyum skorlu (KAKS 10-399, Grup 3) ve yüksek kalsiyum skorlu (KAKS≥400, Grup 4) hastalar olmak üzere 4 gruba ayrıldı (97).

### **3.7. İstatistiksel Analiz:**

Veriler SPSS (statistics programme for social scientists) bilgisayar programının 17.0 versiyonu ile bilgisayar ortamına aktarılmıştır. Bulgular ortalama ± standart sapma ve % oranıyla gösterildi. Normal dağılıma uygunluk analizleri yapıldı. 2'li grupların karşılaştırılmasında descriptif testlerle ortalama ve standart sapmalar tespit edildikten sonra Freidman testi ile grup analizleri yapıldı. İki oranın karşılaştırılmasında Fischer Exact ve Ki-Kare testi kullanıldı. p<0,05 anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

## 4.BULGULAR

### 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri:

Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri, D vitamini ve Ca içeren fosfor bağlayıcı kullanım oranları tablo 5'de gösterilmiştir.

**Tablo 5 : Hastalarının demografik özellikleri ve kullandıkları tedaviler:**

	Toplam	PD Hastalarında Ortalama±SD	HD Hastalarında Ortalama±SD	p *
Hasta sayısı(n)	80	46	34	
Erkek/kadın(n)	38/42	18/28	20/14	0,85
Yaş(yıl)	49,29±13,93	50,43±15	47,74±12,33	0,483
VKI(kg/m <sup>2</sup> )	26,77±5,15	26,91±5	26,59±5,42	0,616
Diyaliz süresi (yıl)	4,85±3,37	4,61± 2,22	5,18±4,51	0,80
Dvitamini kullanımı (%)	%78,6	%78,9	%78,3	0,95
Ca içeren P bağlayıcı K (%)	%64,1	%63,3	%65,2	0,128

PD; Periton diyalizi HD; hemodiyaliz SD; standart deviasyon, VKI; vücut kitle indeksi p; Periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarının karşılaştırması

Çalışmaya katılan periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarının demografik özellikleri arasında fark yoktu. D vitamini kullanımı ve kalsiyum içeren fosfor bağlayıcı kullanımı arasında da fark tespit edilmedi.

### 4.2.Çalışmaya Katılan Hastaların Klinik ve Biyokimyasal Özellikleri:

Çalışmaya katılan hastaların klinik ve biyokimyasal özellikleri Tablo 6'de gösterilmiştir.

**Tablo 6: Hastaların klinik özellikleri ve biyokimyasal parametreleri:**

	Toplam Ortalama±SD (n:80)	PD Hastalarında Ortalama±SD (n:46)	HD Hastalarında Ortalama±SD (n:34)	p
--	------------------------------	---------------------------------------	---------------------------------------	---

<b>SKB (mmHg)</b>	138,69±28,54	133,8±28,26	145,29±27,98	0,131
<b>DKB (mmHg)</b>	86,19±16	84,24±17,06	88,82±17,06	0,245
<b>Hipertansiyon varlığı</b>	%70 (n :56)	%69 (n :32)	%70 (n :24)	0,245
<b>HT süresi</b>	9,18±7,06	9,97±7,45	8,09±6,47	0,369
<b>Diyabetik Hasta</b>	13	9	4	0,353
<b>Kalsiyum (mg/dl)</b>	9,2±0,98	8,92±0,87	9,59±1	0,002
<b>Fosfor (mg/dl)</b>	4,63±1,32	4,24±1	5,17±1,53	0,004
<b>Ca x P (mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>)</b>	42,7±13,2	37,9±10,26	49,2±14,10	0,000
<b>iPTH (pg/ml)</b>	320,75±207,4	327,22±198,16	311,99±222,08	0,74
<b>Albumin (g/dl)</b>	3,85±0,48	3,6±0,45	4,17±0,3	0,000
<b>Ferritin (ng/ml)</b>	456,37±342,09	361,49±314,79	584,74±339,86	0,001
<b>LDL</b>	112,19±28,4	108,49±26,9	117,2±29,9	0,117
<b>Hemoglobin (g/dl)</b>	11,5±1,7	11,2±1,85	12,01±1,37	0,020
<b>Lökosit (hücre/mm<sup>3</sup>)</b>	7734±2165	8178±1998	7132±2264	0,019
<b>Kt/v</b>		2,08±0,66*	1,49±0,26**	

PD; Periton diyalizi HD; hemodiyaliz SD; standart deviasyon, p; Periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarının karşılaştırmasına ait p değeri SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diyastolik kan basıncı, iPTH; İntakt Paratiroid Hormonu \*: Haftalık, \*\*: Seanslık

Çalışmaya dahil edilen periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarının klinik özellikleri ve biyokimyasal değerleri karşılaştırıldığında; HD hastalarında ortalama Ca, P, CaxP değerleri PD hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksekti. Aynı şekilde HD hastalarında ortalama albümin, ferritin, LDL ve hemoglobin değerleri PD hastalarından anlamlı derecede daha yüksekti. PD hastalarında ise lökosit sayısı HD hastalarına göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olarak tespit edildi.

#### 4.3.Çalışmaya Katılan Hastaların İnflamasyon Parametreleri, Fetüin-A ve Nitrotirosin Düzeyleri

Çalışmaya katılan hastaların inflamasyon parametreleri, fetüin-A düzeyleri, nitrotirosin düzeyleri tablo 7'te gösterilmiştir.

**Tablo 7: Hastaların inflamasyon parametreleri ,Fetüin-A ve Nitrotirosin düzeyleri**

	<b>Toplam</b> <b>Ortalama±SD (n:80)</b>	<b>PD Hastalarında</b> <b>Ortalama±SD (n:46)</b>	<b>HD Hastalarında</b> <b>Ortalama±SD (n:34)</b>	<b>p *</b>
<b>Fetuin A (ng/ml)</b>	262,11±43,2	257± 39,9	269,0±46,9	0,215
<b>IL-6 (pg/ml)</b>	46,6±49,4	60,3±56,6	27,62±28,5	0,036
<b>TNF-α (pg/ml)</b>	0,128±0,114	0,144±0,14	0,107±0,05	0,026
<b>CRP (mg/l)</b>	14,87±16,9	15,45±18,92	14,08±13,94	0,965
<b>Nitrotirosin</b>	13,37±12,3	9,58±3,28	18,49±17,47	0,000

PD; Periton diyalizi HD; hemodiyaliz SD; standart deviasyon, p; Periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarının karşılaştırmasına ait p değeri, IL; İnterlökin, TNF; Tümör nekroz faktör, CRP; C reaktif protein

Çalışmaya dahil edilen periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarının inflamasyon parametreleri, fetüin-A düzeyi ve nitrotirosin düzeyleri kıyaslandığında; iki grup arasında CRP ve fetüin-A düzeyleri bakımından fark yokken, PD hastalarında IL-6 ve TNF-α istatikselsel olarak anlamlı derecede daha yüksek , nitrotirosin düzeyi ise hemodiyaliz hastalarında daha yüksek bulundu.

#### 4.4. Hastaların KAKS ve KMD Değerleri

Çalışmaya katılan hastaların KAKS ve KMD değerleri Tablo 8'te gösterilmiştir.

**Tablo 8: Hastaların KAKS ve KMD değerleri**

	<b>Toplam</b> <b>Ortalama±SD</b> <b>n:80</b>	<b>PD Hastalarında</b> <b>Ortalama±SD</b> <b>n:46</b>	<b>HD Hastalarında</b> <b>Ortalama±SD</b> <b>n:34</b>	<b>p</b>
<b>Total kalsiyum skoru</b>	241,12±339,781	225,12±285,87	262,75±405,09	0,627
<b>Lomber T değeri</b>	-0,427±1,7	-0,24±1,76	-0,67±1,70	0,182
<b>Femur T değeri</b>	-0,822± 1,5	-0,85±1,67	-0,78±1,30	0,819
<b>Warts T değeri</b>	-1,36±1,53	-1,48±1,63	-1,48±1,63	0,311

PD; Periton diyalizi HD; hemodiyaliz SD; standart deviasyon, p; Periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarının karşılaştırmasına ait p değeri

Çalışmaya katılan peritondiyalizi ve hemodiyaliz hastalarının KMD ve KAKS değerleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

#### 4.5. Hastaların Koroner Arter Kalsiyum Skorlarına Göre Dağılımı:

Çalışmaya dahil edilen hastalar KAKS skorlarına göre 4 gruba ayrıldı. Hastaların bu dört gruba göre dağılımları tablo 9'da gösterilmiştir.

**Tablo 9: Periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarının KAKS'na göre dağılımları:**

KAKS Grubu (KAKS Skoru)	PD Hastaları (n:46)	HD Hastaları (n:34)	Toplam (n:80)
1 (KAKS:0)	12 (%26)	15 (%44)	27 (%34)
2 (KAKS:1-99)	11 (%24)	5 (%15)	16 (%20)
3 (KAKS:100-399)	13 (%28)	4 (%12)	17 (%21)
4 (KAKS:>400)	10 (%22)	10 (%29)	20 (%25)

Çalışmamıza dahil edilen hastalar KAKS skorlarına göre 4 gruba ayrıldığında grup 1 de (KAKS:0 ) periton diyalizi grubunda 12, hemodiyaliz grubunda 15 hasta toplamda çalışmaya katılan hastalardan 27'sinin KAKS değeri sıfır olarak bulunmuştur.

Koroner arterlerinde kalsifikasyonu olmayan (grup 1) hasta oranı HD hastalarında %44 olup, PD hastalarına göre daha yüksek oranda (%26) idi. PD hastalarında grup 1, 2 ve 3'deki hasta oranları HD hastalarına göre daha yüksek oranda idi. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

#### 4.6. KAKS Gruplarına Göre Periton Diyalizi ve Hemodiyaliz Hastalarının Demografik Özellikleri ve Biyokimyasal Değerleri

Çalışmamıza alınan toplam 46 periton diyalizi ve 34 hemodiyaliz hastasının ortalama KAKS değerleri sırasıyla  $225,12 \pm 285,87$  ve  $262,75 \pm 405,09$  olarak saptandı.

**Tablo 10: KAKS gruplarına göre periton diyalizi hastalarının demografik özellikleri ve biyokimyasal değerleri:**

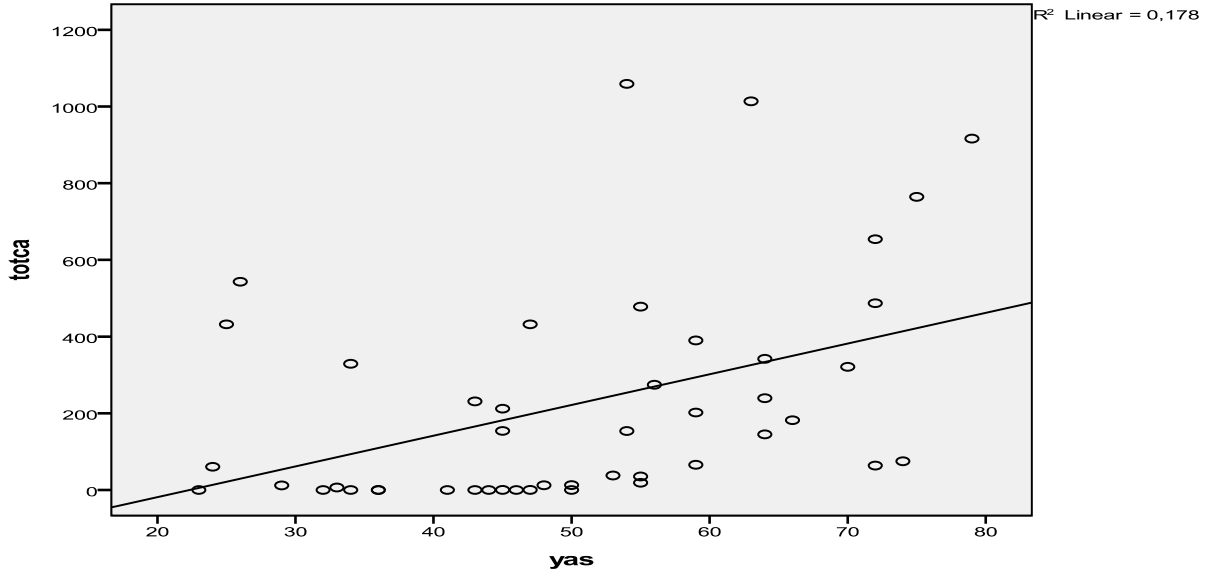
PARAMETRE	GRUP 1 Ortalama±SD N: 12	GRUP 2 ortalama±SD n:11	GRUP 3 ortalama±SD n:13	GRUP 4 ortalama±SD n:10	P* değeri
Yaş (yıl)	39,75±7,72	50,18±16,15	55,62±10,81	56,8±19,4	0,012
Erkek/kadın sayısı (n)	8/4	7/4	9/4	4/6	0,501
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	25,9± 6,17	25,62±3,38	27,79±4,62	28,38±5,52	0,486
Diyaliz süresi (yıl)	3,58±1,97	3,91±2,02	5,08±2,10	6±2,26	0,049
Hipertansiyon varlığı (n)	7	8	9	8	0,74
Hipertansiyon süresi (yıl)	3,86±2,34	8,38±6,4	14,56±8,9	11,75±6,04	0,020
Kalsiyum (mg/dl)	8,8±1	8,95±0,89	9,05±62	8,87±1,05	0,889
Fosfor (mg/dl)	4,14±0,63	4,26±1,53	4,28±1,05	4,3±0,62	0,781
Ca x P (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )	36,37±6,49	38,31±16,05	38,77±9,91	38,15±7,27	0,811
iPTH (pg/ml)	276,8±219,56	271,66±174,49	345,81±176,42	424,67±209,24	0,203
LDL (mg/dl)	87,90±15,81	111,10±30,30	111,71±24,5	122,80±24,98	0,006
Albumin (g/dl)	3,65±0,52	3,53±0,46	3,63±0,55	3,58±0,20	0,565

SD; Standart Deviasyon, iPTH; İntakt Paratiroid Hormonu, VKİ: Vücut kitle indeksi, p: KAKS grupları ile diğer parametrelerin ilişkisi (Tablo 10-15 arasındaki tablolar için geçerli)

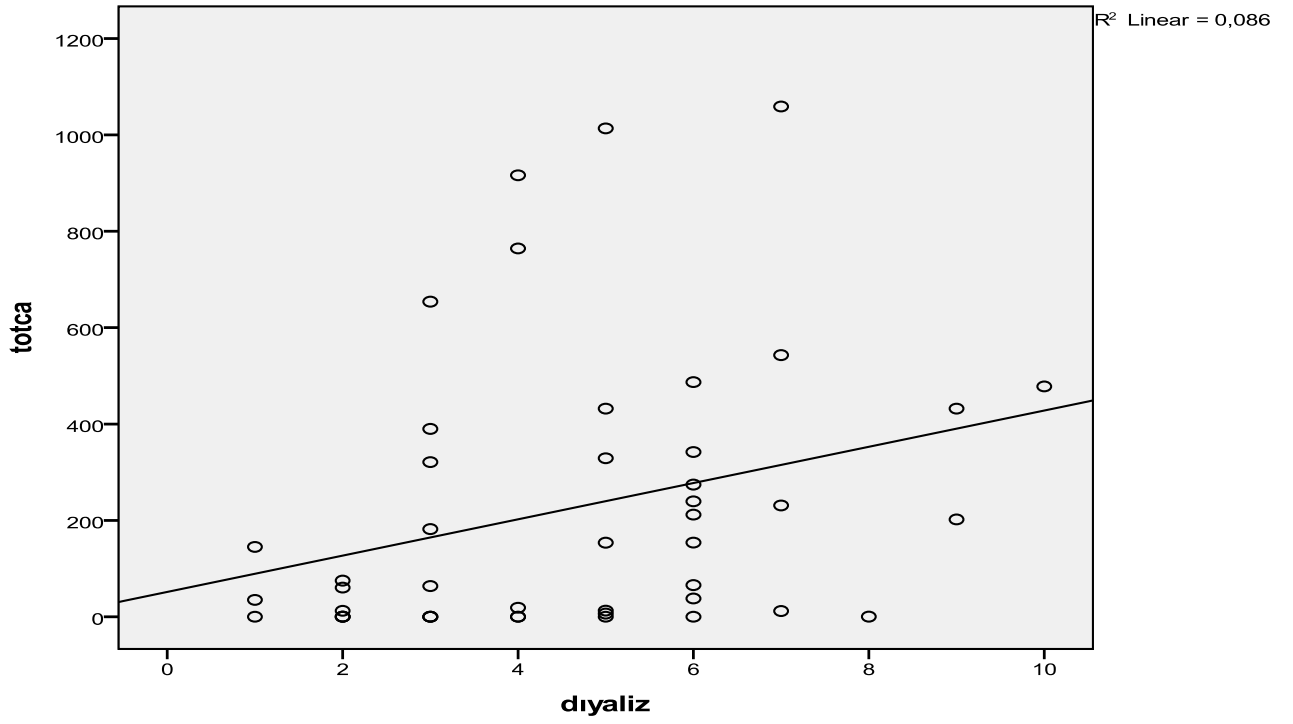
Çalışmaya dahil edilen periton diyalizi hastaları KAKS skoruna göre 4 gruba ayrıldıktan sonra demografik özellikler ve biyokimyasal değerler açısından değerlendirildi. Dört grup kendi aralarında karşılaştırıldığında; cinsiyet, VKİ, Ca, P, CaxP değeri, iPTH ve albümin düzeyi bakımından gruplar arasında önemli bir farklılık yoktu. KAKS skoru ile hastaların yaşı, diyaliz süresi, LDL ve HT süresi arasında

anlamli iliŖki tespit edilmiŖtir (sirasıyla p: 0,012 r: 0,449 ; p:0,049 r:0,393 ; p:0,006 r:0,413; p:0,20 r:0,388 ). Hastaların yaŖları, diyaliz süreleri ve LDL değerleri artıkça KAKS da artmaktaydı. (Grafik 1,2,3,4)

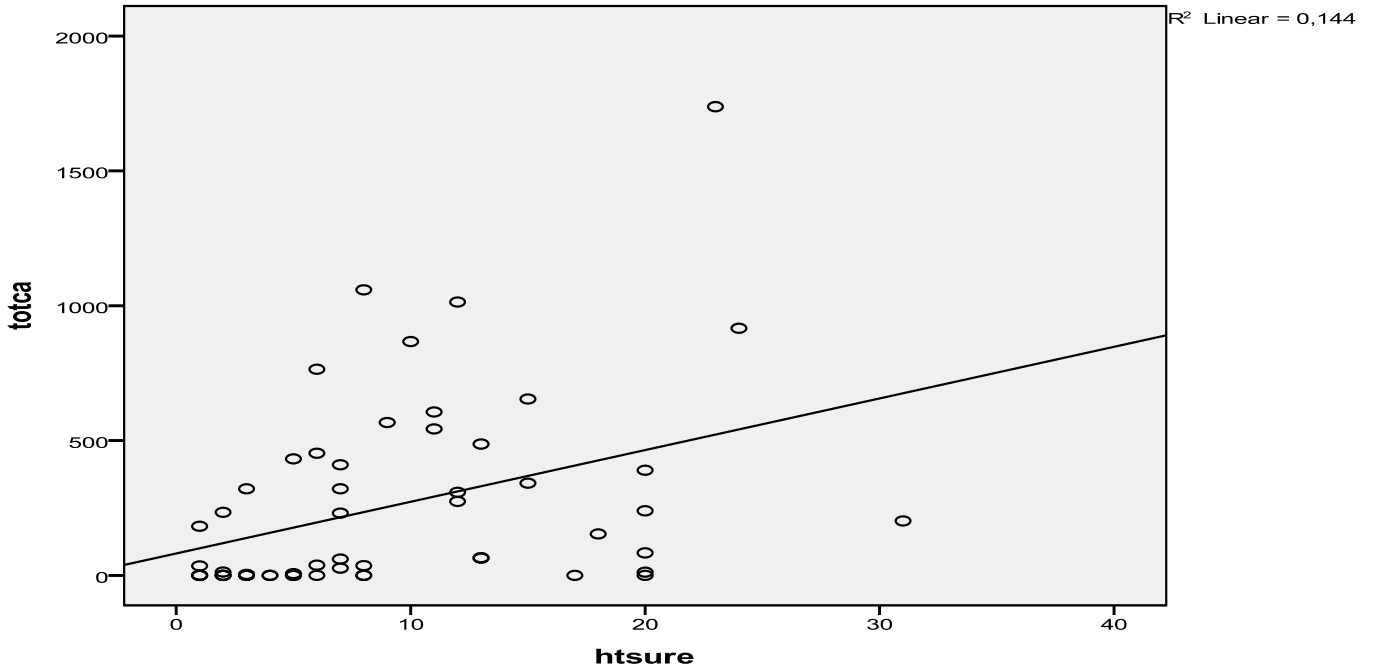
Yüksek derecede Kalsifikasyon skoru olan grupta (Grup 4), koroner kalsifikasyon olmayan gruba göre (Grup 1) yaŖ ortalamaları, ortalama diyaliz süreleri, LDL düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti.



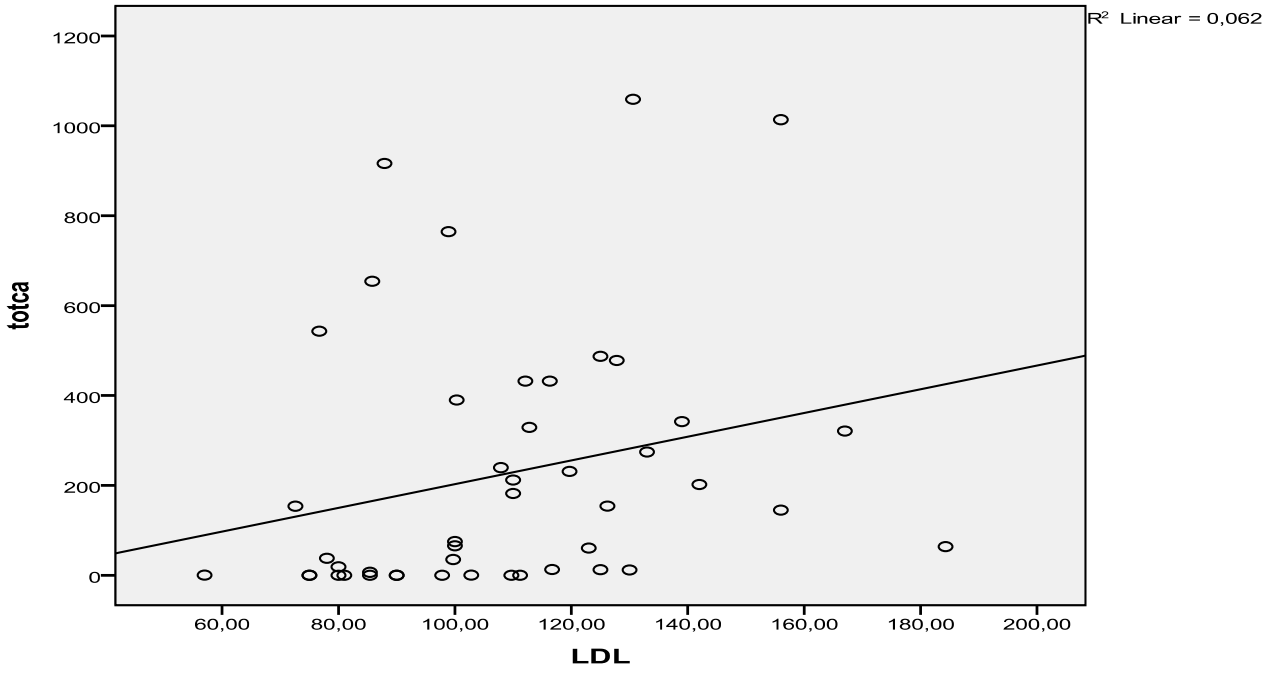
**Grafik 1: Periton diyalizi hastalarında yaŖ ve total koroner kalsiyum skoru arasındaki iliŖki (r:0,449 p:0,012)**



**Grafik 2: Periton diyalizi hastalarında diyaliz süresi ve total koroner kalsiyum skoru arasındaki ilişki (r:0,393 p:0,049)**



**Grafik 3: Periton diyalizi hastalarında HT süresi ve total koroner kalsiyum skoru arasındaki ilişki (r:0,388 p:0,020)**

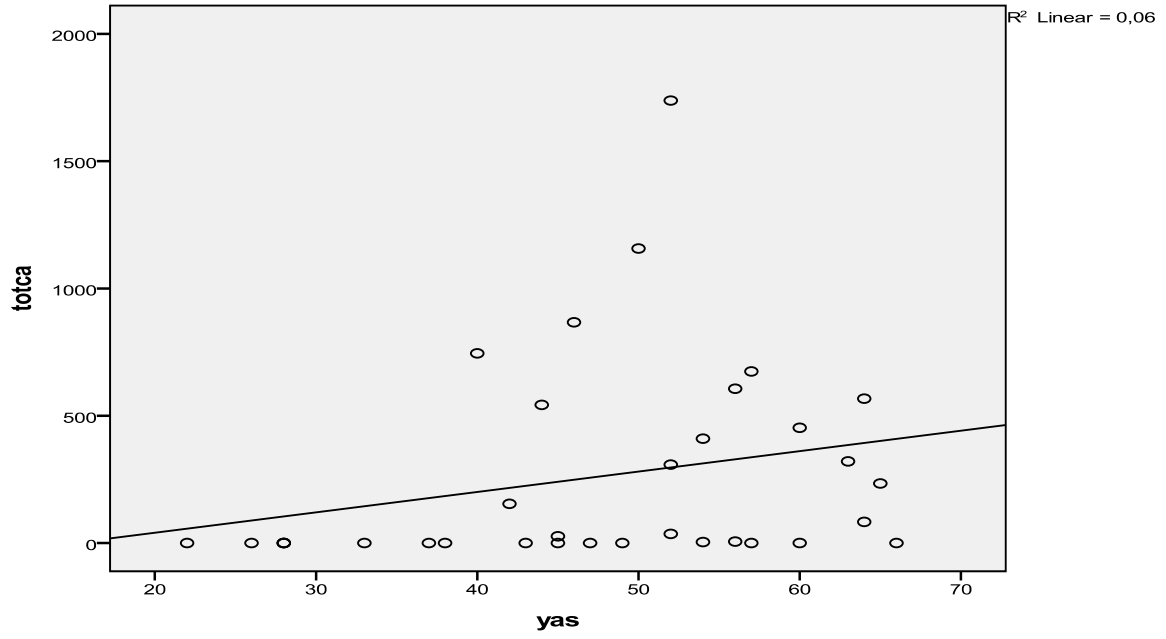


**Grafik 4: Periton diyalizi hastalarında LDL düzeyi ve total koroner kalsiyum skoru arasındaki ilişki (r:0,413 p:0,006)**

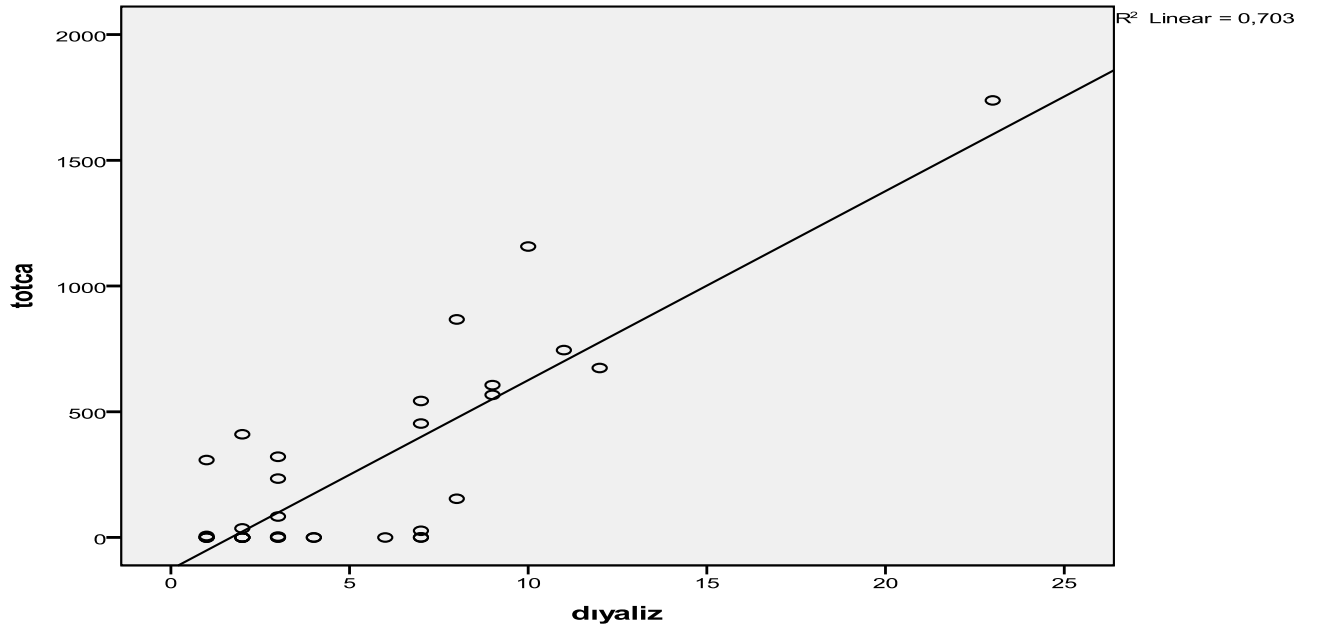
**Tablo 11 : KAKS'a göre hemodiyaliz hastalarının demografik özellikleri ve biyokimyasal değerleri:**

PARAMETRE	KAKS GRUP 1 Ortalama±SD n: 15	KAKS GRUP 2 ortalama±SD n: 5	KAKS GRUP 3 ortalama±SD n:4	KAKS GRUP 4 ortalama±SD n:10	P Değeri
Yaş (yıl)	40,47±13,46	52,3±7,4	54,2±6,87	55,5±10,6	0,00
Erkek/kadın sayısı (n)	7/8	4/1	3/1	6/4	0,347
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	25,49±5,16	28,06±5,74	26,92±8,24	27,37±5,03	0,639
Diyaliz süresi (yıl)	3,13±2,06	3,2±2,28	3,75±2,98	9,8±5,39	0,002
Hipertansiyon varlığı (n)	10	4	3	6	0,873
Hipertansiyon süresi (yıl)	6,7±2,1	9,5±7,3	5,5±3,1	6,1±2,5	0,233
Kalsiyum (mg/dl)	9,7±0,44	8,8±0,64	9,85±0,57	9,72±1,63	0,143
Fosfor (mg/dl)	5,18±1,65	4,74±1,79	5,2±0,50	5,3±1,64	0,680
Ca x P (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )	50,02±15,72	41,78±16,80	51,35±7,17	50,8±12,88	0,318
iPTH (pg/ml)	300,01±202,67	171,31±81,92	260,4±52,25	420,94±295,69	0,412
Albumin (g/dl)	4,18±0,30	4,28±0,35	4,17±0,26	4,13±0,34	0,906
LDL	110,70±24,65	118,44±27,64	110,27±41,17	129,12±34,6	0,493

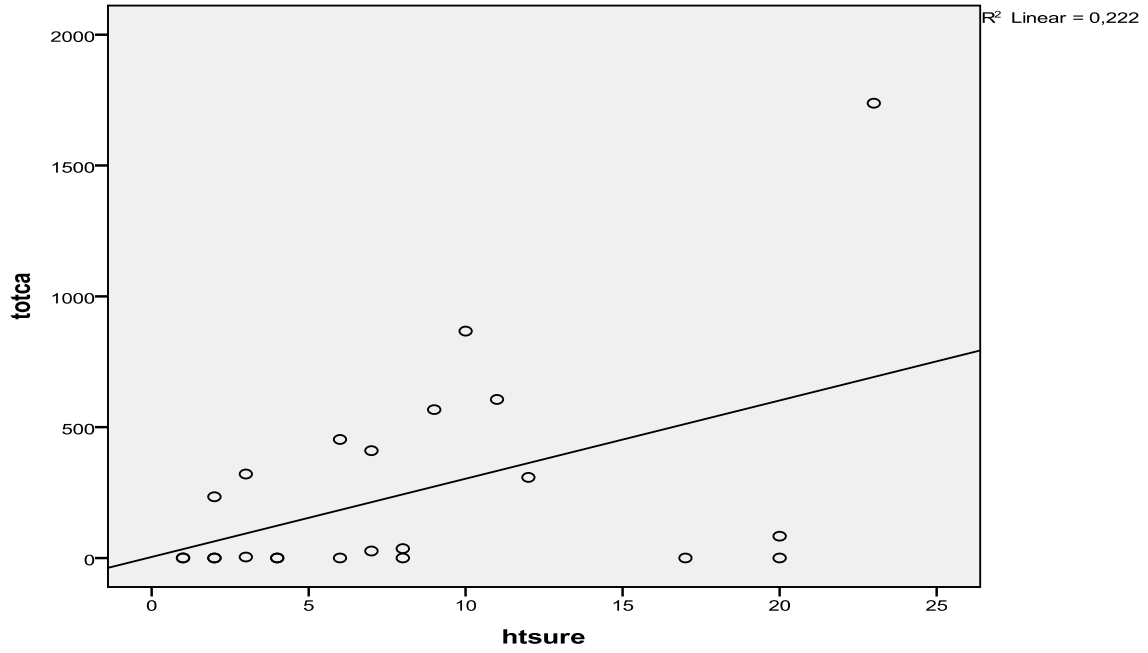
Çalışmaya dahil edilen hemodiyaliz hastaları KAKS skoruna göre 4 gruba ayrıldıktan sonra demografik özellikler ve biyokimyasal değerler açısından değerlendirildiğinde; KAKS skoru ile hastaların yaşı, diyaliz süresi arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir ( sırasıyla; r: 0,447, p: 0,000; r: 0,549, p: 0,002 ). Yaş ve diyaliz süresi arttıkça KAKS da artmaktaydı. (Grafik 5,6)



**Grafik 5: Hemodiyaliz hastalarında yaş ve total koroner kalsiyum skoru arasındaki ilişki (r:0,447 p:0,000)**



**Grafik 6: Hemodiyaliz hastalarında diyaliz süresi ve total koroner kalsiyum skoru arasındaki ilişki (r:0,549 p:0,002)**



**Grafik 7: Hemodiyaliz hastalarında hipertansiyon süresi ve total koroner kalsiyum skoru arasındaki ilişki(r:0,25 p:0,233)**

Hemodiyaliz hastalarından KAKS'a göre 1. grupta 4. grup karşılaştırıldığı zaman yaş, diyaliz süresi ve HT süresi arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (p değerleri sırası ile: p:0,026; p: 0,000; p:0,056 ). (Grafik 7)

#### **4.7. Periton Diyalizi ve Hemodiyaliz Hastalarında Fetuin-A, Nitrotirosin ve İnflamasyon Göstergelerinin Koroner Arter Kalsifikasyon Skoruna Göre Değerlendirilmesi**

Periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarında fetuin-A, nitrotirosin ve inflamasyon göstergelerinin koroner arter kalsifikasyon skoruna göre değerlendirilmesi yapılmıştır ve tablo 12 ve tablo 13'de gösterilmiştir.

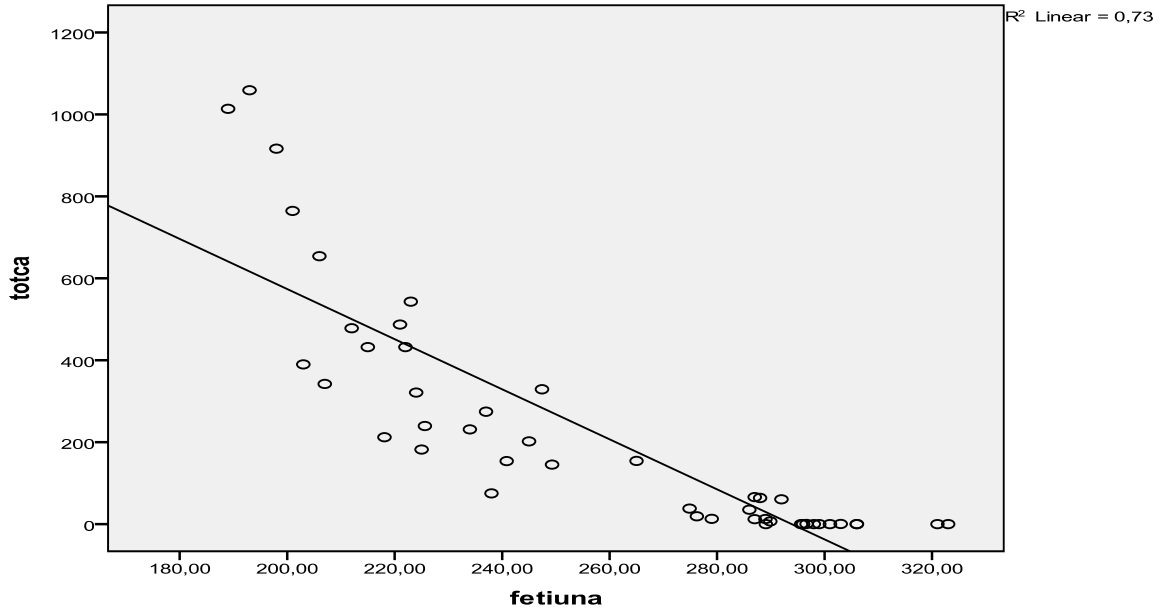
**Tablo 12: Periton diyalizi hastalarında fetüin-A, nitrotirosin ve inflamasyon göstergelerinin koroner arter kalsifikasyon skoruna göre değerlendirilmesi:**

PARAMETRE	KAKS GRUP 1 ortalama±SD	KAKS GRUP 2 ortalama±SD	KAKS GRUP 3 ortalama±SD	KAKS GRUP 4 ortalama±SD	P
Fetüin A (µg/ml)	302,86±10,11	280,63±15,23	232,40±17,58	208,0±12,44	0,000
Nitrotirosin (nM)	8,16±1,03	8,49±1,17	10,65±3,54	11,04±4,70	0,031
IL-6 (pg/ml)	65,77±59,3	46,92±48,59	47,53±52,19	85,13±65,62	0,453
TNF-α (ng/ml)	0,113±0,56	0,113±0,045	0,171±0,195	0,181±0,191	0,724
CRP (mg/l)	17,74±21,05	20,08±26,28	11,75±7,94	12,42±8,60	0,998

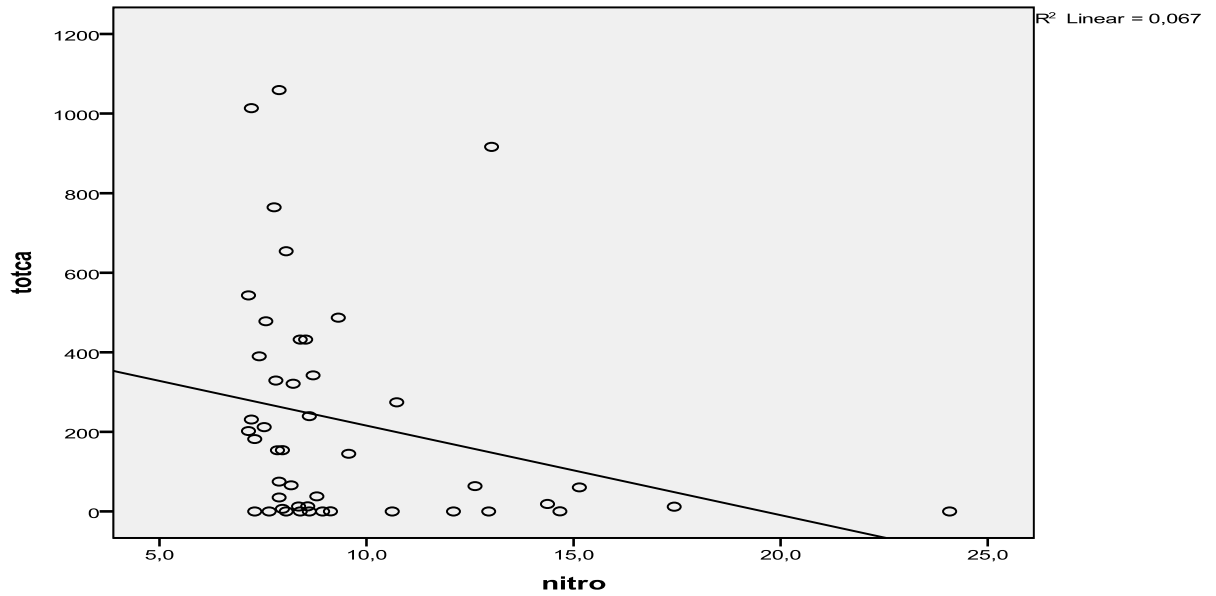
SD; Standart Deviasyon, IL; İnterlökin, TNF; Tümör nekroz faktör, CRP; C reaktif protein

Çalışmaya dahil edilen periton diyalizi hastaları KAKS'a göre 4 gruba ayrıldıklarında; fetüin- A ve nitrotirosin düzeyleri ile KAKS'ları arasında anlamlı ilişki bulundu. KAKS grubu artıka fetüin-A düzeyi azalırken, nitrotirosin düzeyi artıyordu (sırasıyla r:-0,899, p:0,000; r: 0,343, p: 0,031). (Grafik 8,9)

Dört grup arasında IL-6, TNF-α ve CRP düzeyleri yönünden anlamlı bir farklılık bulunmadı.



**Grafik 8: Periton diyalizi hastalarında fetüin-A ve total koroner kalsiyum skoru arasındaki ilişki( $r:-0,899$   $p:0,000$ )**



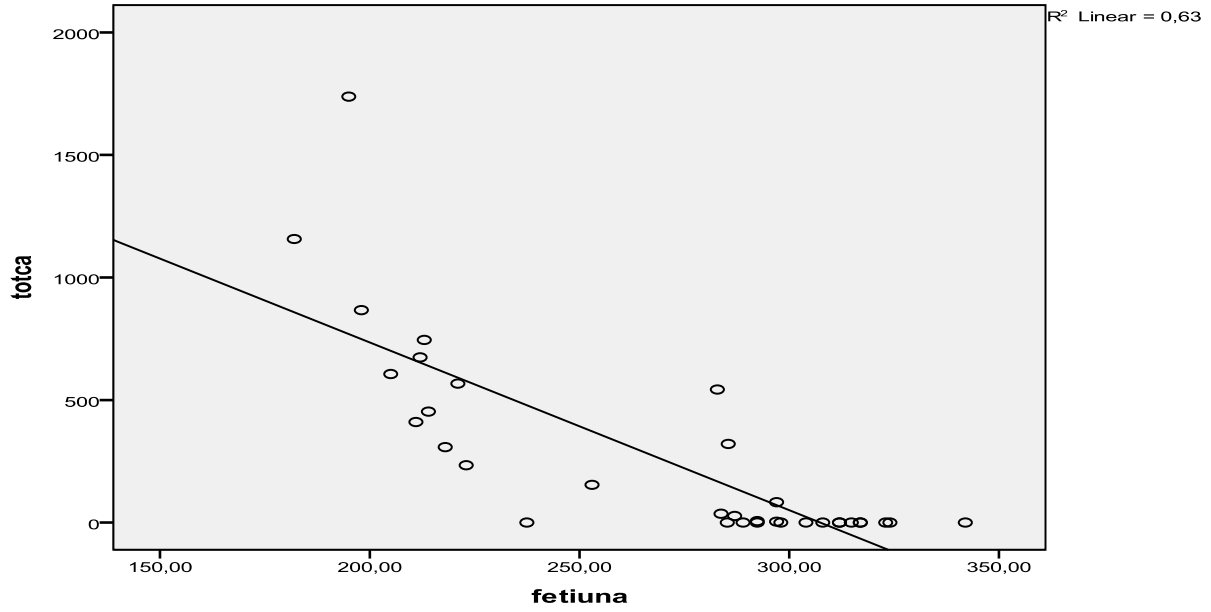
**Grafik 9: Periton diyalizi hastalarında nitrotirosin düzeyi ve total koroner kalsiyum skoru arasındaki ilişki ( $r:0,343$   $p:0,031$ )**

**Tablo 13: Hemodiyaliz hastalarında fetüin-A, nitrotirosin ve inflamasyon göstergelerinin koroner arter kalsifikasyon skoruna göre değerlendirilmesi**

PARAMETRE	KAKS GRUP 1 ortalama±SD	KAKS GRUP 2 ortalama±SD	KAKS GRUP 3 Ortalama±SD	KAKS GRUP 4 ortalama±SD	P
Fetüin A (µg/ml)	305,05±23,84	291,42±5,94	244,86±31,17	213,38±26,92	0,000
Nitrotirosin (nM)	17,32±15,02	22,30±26,87	24,69±30,22	15,85±10,40	0,954
IL-6 (pg/ml)	29,22±32,64	21,59±10,07	10,76±5,02	35,16±32,98	0,086
TNF-α (ng/ml)	0,108±0,69	0,082±0,006	0,107±0,058	0,119±0,157	0,597
CRP (mg/l)	9,76±7,6	9,98±9,2	18,9±17,12	20,67±19,74	0,321

SD; Standart Deviasyon, AD; anlamlı değil, IL; İnterlökin, TNF; Tümör nekroz faktör, CRP; C reaktif protein

Çalışmaya dahil edilen hemodiyaliz hastaları KAKS skoruna göre 4 gruba ayrıldıktan sonra fetüin-A, nitrotirosin ve inflamasyon göstergelerine göre değerlendirildiğinde fetüin- A anlamlı ilişki bulundu. HD hastalarında KAKS artıkça fetüin-A düzeyi azalmaktaydı (r:-0,566 p:0,000; Grafik 10). KAKS'a göre ayrılmış olan dört grup arasında nitrotirosin, IL-6, TNF α, CRP düzeyleri bakımından anlamlı farklılık bulunmadı.



**Grafik 10: Hemodiyaliz hastalarında fetüin-A ve total koroner kalsiyum skoru arasındaki ilişki (r:-0,566 p:0,000)**

#### 4.8.Hastaların Kemik Mineral Dansitometri Sonuçları:

Çalışma hastalarının kemik mineral dansitometri ölçümlerine ait bulgular KAKS gruplarına göre Tablo14 ve 15'de gösterilmiştir.

**Tablo 14: Periton diyalizi hastalarının KAKS'larına göre KMD T skorları:**

PARAMETRE	KAKS GRUP 1 ortalama±SD	KAKS GRUP 2 Ortalama±SD	KAKS GRUP 3 Ortalama±SD	KAKS GRUP 4 ortalama±SD	P Değeri
Femur T skoru	-0,793±1,54	-0,923±1,37	-0,091±1,65	-2,06±1,55	0,043
Lomber T skoru	-0,443±1,53	-0,492±1,90	0,712±1,65	-0,978±1,58	0,137

KAKS: Koroner arter kalsifikasyon skoru

Çalışmaya dahil edilen periton diyalizi hastaları KAKS skoruna göre 4 gruba ayrıldıktan sonra femur T ve lomber T değeri açısından değerlendirildiğinde; femur T değeri ile KAKS skoru arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Yüksek KAKS'u olan grupta (grup 4), diğer gruplara göre KMD T skoru anlamlı derecede daha düşüktü (p:0,043).

**Tablo 15: Hemodiyaliz Hastalarının KAKS'larına göre KMD T skorları**

PARAMETRE	KAKS GRUP 1 ortalama±SD	KAKS GRUP 2 ortalama±SD	KAKS GRUP 3 Ortalama±SD	KAKS GRUP 4 ortalama±SD	P Değeri
Femur T skoru	-0,973±1,28	-0,36±1,12	-0,077±1,14	-0,992±1,49	0,420
Lomber T skoru	-0,747±1,32	-0,42±2,4	-0,375±2,03	0,811±1,19	0,986

KAKS: Koroner arter kalsifikasyon skoru

Çalışmaya dahil edilen hemodiyaliz hastaları KAKS skoruna göre 4 gruba ayrıldıktan sonra femur T ve lomber T değeri açısından değerlendirildiğinde; KAKS ile KMD değerleri arasında ilişki bulunamamıştır.

Çalışma hastaları her iki grupta femur T skorlarına göre 2 gruba ayrıldı. Femur T skoru - 2.0'nin altında olan bireyler grup 1, -2.0 üzerinde olan bireyler grup 2 olarak ele alınmıştır.

Hastaların femur T skor gruplarına göre yaş, fetuin-A, KAKS değerleri Tablo 16 ve 17'de gösterildi.

**Tablo 16: Periton diyalizi hastalarının femur T skorlarına göre ayrılmış gruplarda fetuin-A, yaş ve KAKS değerleri:**

	Grup1 (t skoru ≤ -2) n: 13	Grup2 (t skoru > -2) N: 33	P
Fetuin-A (µg/ml)	241,48±38,59	263,14±39,35	0,98
Yaş (yıl)	55,15±17,24	48,58±13,93	0,185
KAKS	318,05±284,78	188,52±282,17	0,169

KAKS: Koroner arter kalsifikasyon skoru

**Tablo 17: Hemodiyaliz hastalarının femur T skorlarına göre ayrılmış gruplarda fetüin-A, yaş ve KAKS değerleri :**

	<b>Grup1</b> <b>(t skoru ≤ -2)</b> <b>n: 7</b>	<b>Grup2</b> <b>(t skoru &gt; -2)</b> <b>N:27</b>	<b>P</b>
<b>Fetüin-A (ng/ml)</b>	267,97±55,89	269,27±45,59	0,94
<b>Yaş (yıl)</b>	52,29±9,28	46,56±12,89	0,206
<b>KAKS</b>	246,89±453,41	266,87±400,94	0,91

KAKS: Koroner arter kalsifikasyon skoru

Çalışmaya alınan periton ve hemodiyaliz hastaları femur T skorlarına göre 2 gruba ayrıldı. Fetüin-A, yaş ve KAKS'a göre gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

#### 4.9. Tüm Hasta Grubunda KAKS Değeri ile Diğer Parametrelerin İlişkisi:

Tüm grupta KAKS değerleri ile demografik özellikler, klinik ve biyokimyasal parametreler, fetüin-A düzeyi, nitrotirosin düzeyi ve inflamasyon markırları arasındaki ilişki araştırıldı.

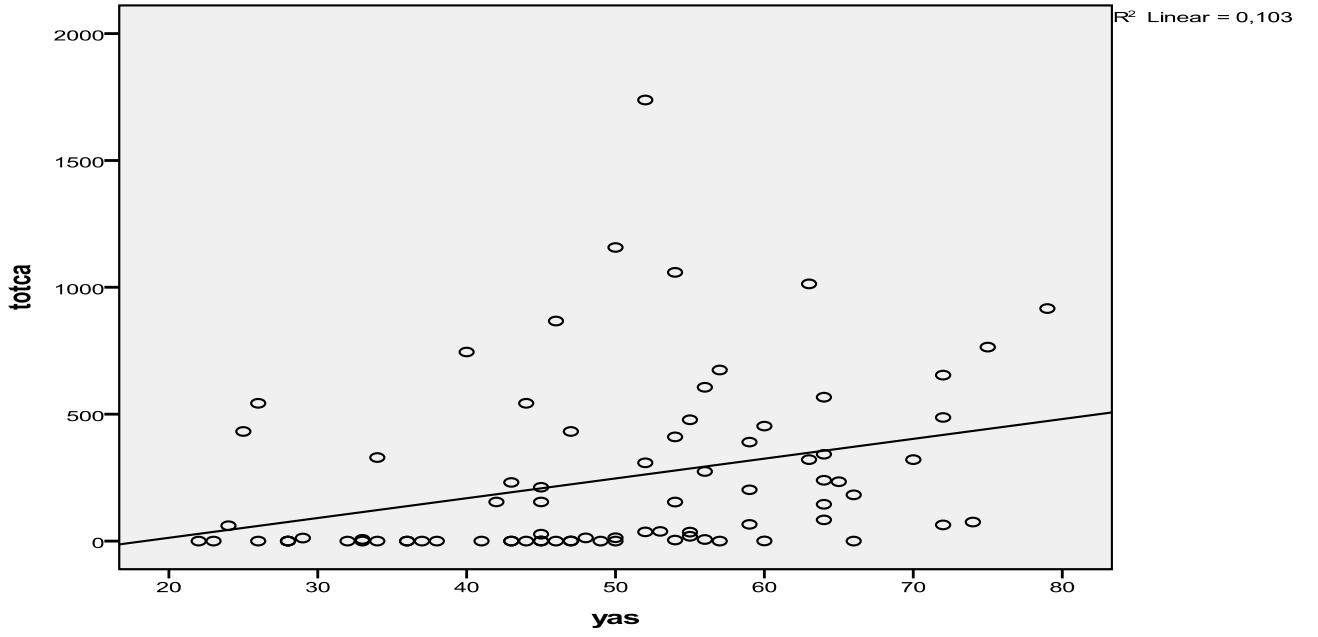
**Tablo 18: Tablo: Hastaların demografik özelliklerinin KAKS ile ilişkisi:**

	<b>Tüm Hasta Grubunda</b> <b>Ortalama±SD</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>Hasta sayısı(n)</b>	80		
<b>Erkek/kadın(n)</b>	48/32	0,108	0,507
<b>Yaş(yıl)</b>	49,29±13,93	0,302	0,000
<b>VKI(kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,77±5,15	0,088	0,372
<b>Diyaliz süresi (yıl)</b>	4,85±3,37	0,655	0,000

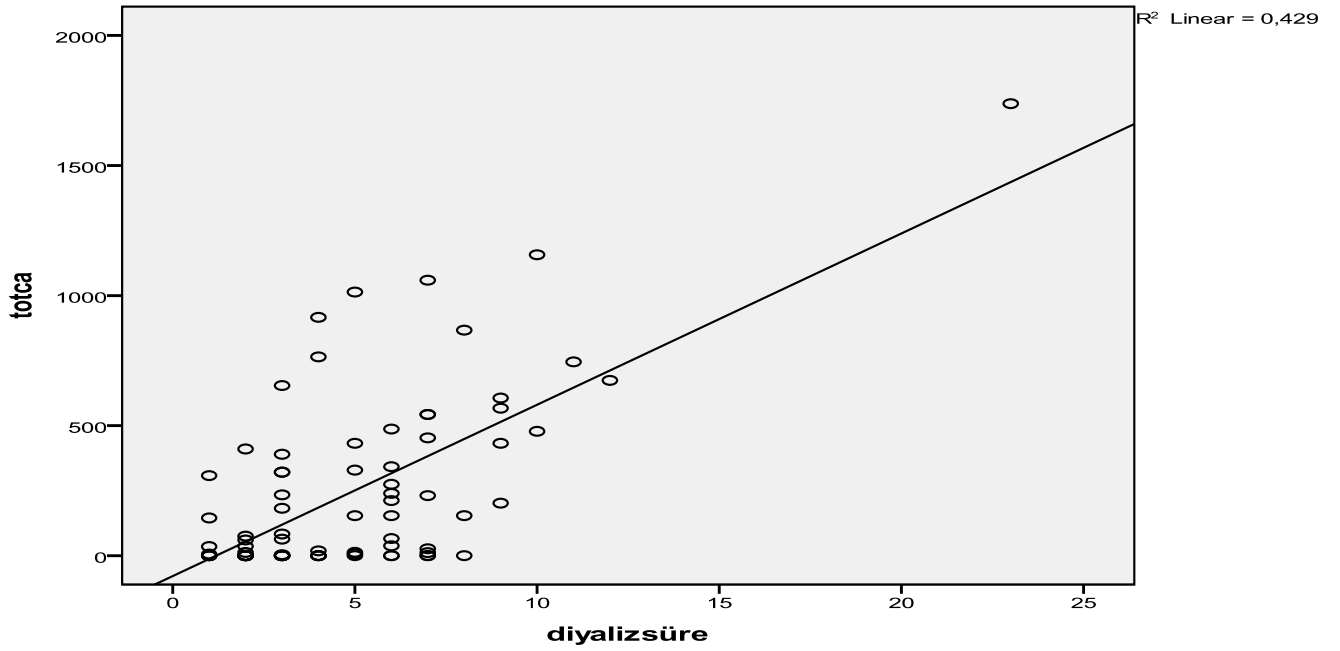
SD;

standart deviasyon, VKI; vücut kitle indeksi

KAKS değeri ile yaş arasında pozitif lineer korelasyon (r:0,32 p:0,000), diyaliz süresi ile yine anlamlı pozitif korelasyon (r:0,38 p:0,000) tespit edildi. Hasta yaşı ve diyaliz süresi arttıkça KAKS artmaktaydı. (Grafik 11,12)



**Grafik 11: Çalışmaya alınan tüm hastalarda KBY süresi ve total koroner kalsiyum skoru arasındaki ilişki(r:0,32 p:0,00)**

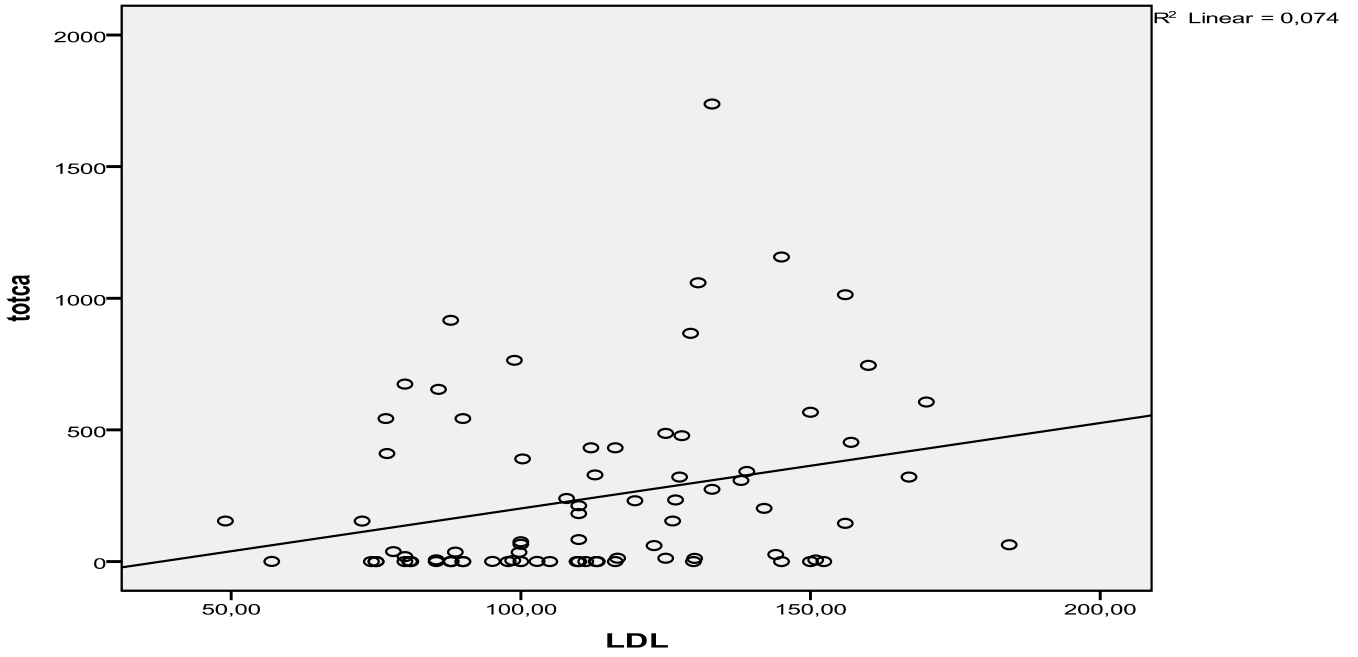


**Grafik 12: Çalışmaya alınan tüm hastalarda diyaliz süresi ve total koroner kalsiyum skoru arasındaki ilişki (r:0,38 p:0,00)**

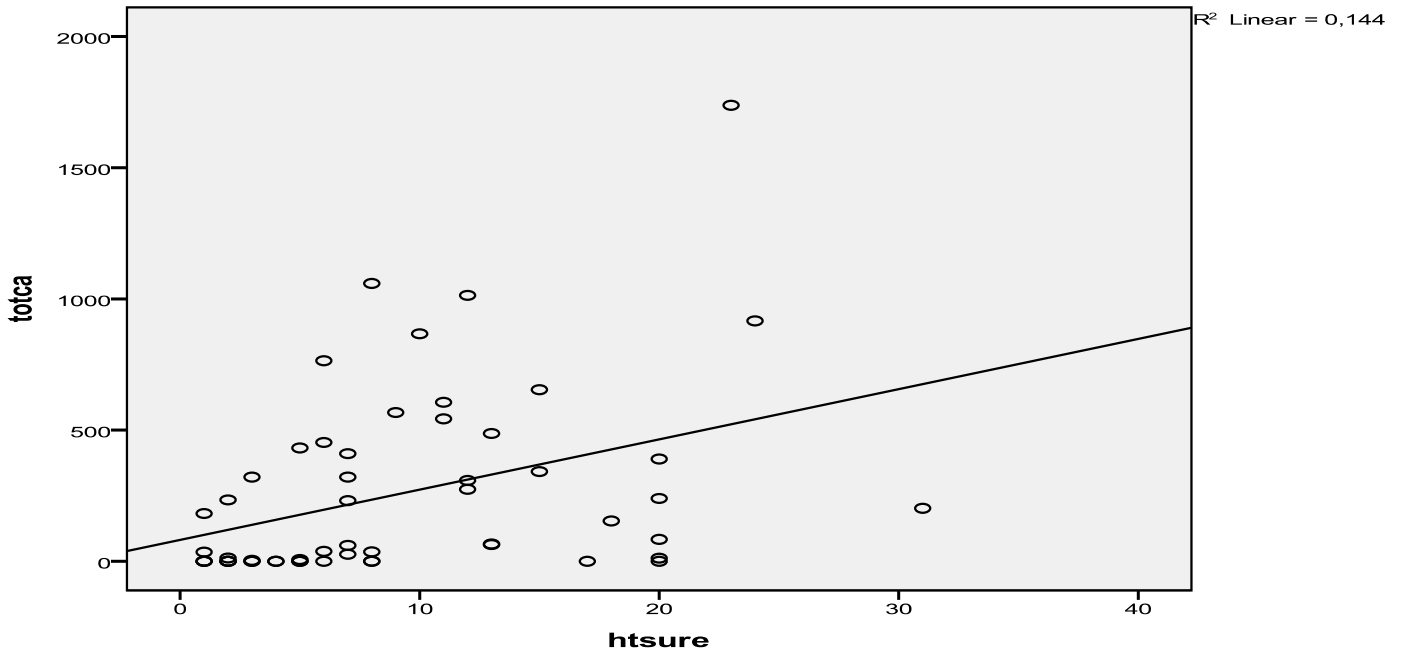
**Tablo 19: Hastaların Klinik özellikleri ve biyokimyasal parametrelerinin KAKS ile ilişkisi:**

	<b>Çalışmaya katılan hastalarda Ortalama±SD (n:80)</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>SKB (mmHg)</b>	138,69±28,54	-0,088	0,61
<b>DKB (mmHg)</b>	86,19±16	-0,113	0,454
<b>Hipertansiyon varlığı</b>	%70 (n :56)	0,710	0,863
<b>Hipertansiyon süresi</b>	9,18±7,06	0,380	0,012
<b>Diyabetik Hasta</b>	13	-0,250	0,602
<b>Kalsiyum (mg/dl)</b>	9,2±0,98	0,147	0,486
<b>Fosfor (mg/dl)</b>	4,63±1,32	0,036	0,523
<b>Ca x P (mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>)</b>	42,7±13,2	0,670	0,261
<b>i PTH (pg/ml)</b>	320,75±207,4	0,260	0,082
<b>Albumin (g/dl)</b>	3,85±0,48	-0,780	0,352
<b>LDL</b>	112,19±28,4	0,272	0,044
<b>Femur T</b>	-0,822±1,5	-0,139	0,039
<b>Lomber T</b>	-0,427±1,7	-0,79	0,169

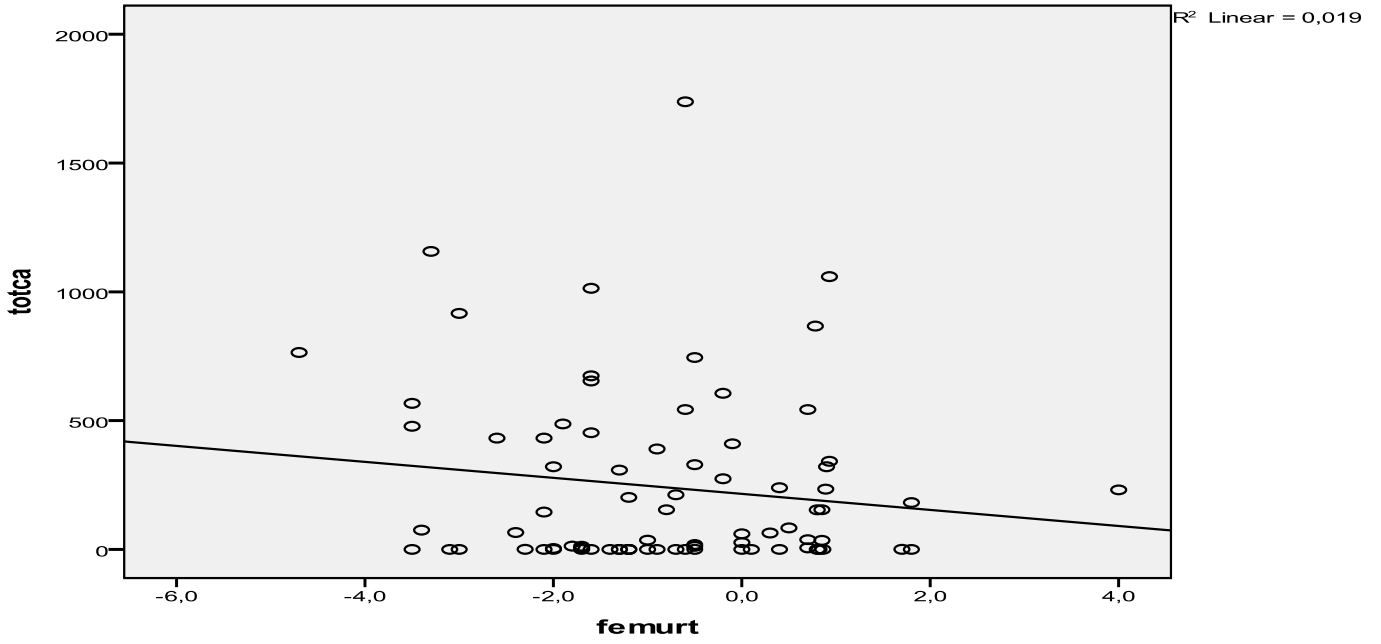
KAKS değeri ile hipertansiyon süresi ve LDL arasında pozitif korelasyon varken (sırasıyla r:0,380 p:0,012 ve r:0,272 p:0,044), femur T değeri ile negatif korelasyon mevcuttu (r:-0,139 p:0,039). LDL koesterol düzeyi ve hipertansiyon süresi arttıkça KAKS değeri de artmaktaydı. Ancak, KAKS değeri arttıkça KMD değeri düşmekteydi. KAKS değeri ile diğer parametreler arasında (cinsiyet, VKI; Ca, P, CaxP, PTH, albümin, Hb) arasında herhangi bir korelasyon bulunamadı. (Grafik 13,14,15)



**Grafik 13: Çalışmaya alınan tüm hastalarda LDL düzeyi ve total koroner kalsiyum skoru arasındaki ilişki(r: 0,272 p:0,044)**



**Grafik 14: Çalışmaya alınan tüm hastalarda HT süresi ve total koroner kalsiyum skoru arasındaki ilişki(r:0,38 p:0,012)**



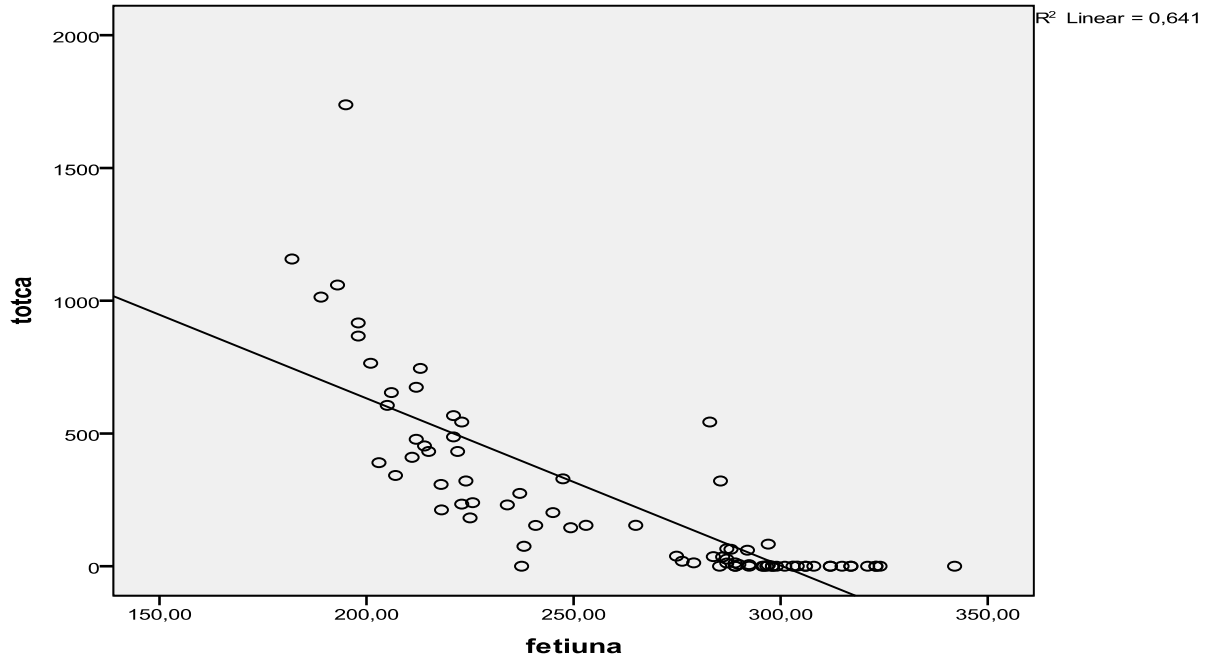
**Grafik 15: Çalışmaya alınan tüm hastalarda femur T ve total koroner kalsiyum skoru arasındaki ilişki (r:-0,139 p:0,039)**

**Tablo 20: Hastaların klinik özellikleri ve biyokimyasal parametrelerinin KAKS ile ilişkisi:**

	Tüm hastalarda Ortalama±SD (n:46)	p	r
Fetuin A (ng/ml)	262,11±43,2	0,000	-0,801
IL-6 (pg/ml)	46,6±49,4	0,358	0,810
TNF- $\alpha$ (pg/ml)	0,128±0,114	0,476	0,233
CRP (mg/l)	14,87±16,9	0,629	0,140
Nitrotyrosin	13,37±12,3	0,064	0,740

SD; Standart Deviasyon, IL; İnterlökin, TNF; Tümör nekroz faktör, CRP; C reaktif protein

KAKS değeri ile fetüin-A arasında negatif korelasyon tespit edildi (r:-0,801 p:0,000; grafik 16). Diğer inflamasyon parametreleri, nitrotyrosin ve CRP değerleri ile KAKS arasında ilişki tespit edilmedi.



**Grafik 16: Çalışmaya alınan tüm hastalarda fetüin-A süresi ve total koroner kalsiyum skoru arasındaki ilişki(r:-801 p:0,00)**

## 5.TARTIŞMA:

Çalışmamıza 6 aydan daha fazla renal replasman tedavisi alan 80 KBY hastası alınmıştır. Koroner arter kalsiyum skoru hemodiyaliz hastalarında sıklıkla yüksek bulunmaktadır. Çalışmamızda koroner arter kalsifikasyon sıklığı %66,25 bulundu. Bu sonuç daha önceki çalışmalarda da benzer olarak saptanmıştır (42).

KBY hastalarında koroner vasküler kalsifikasyonun sık olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Abedi S.A. ve arkadaşlarının böbrek transplantasyonu yapılan ve öncesinde hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda yaptıkları çalışmada vasküler kalsifikasyonun yaşla arttığını göstermişlerdir (98). Benzer şekilde, DeLoach S.S. ve arkadaşları da böbrek transplantasyonu yapılmış 120 hastada yaptıkları çalışmada yaşla KAKS skorunun arttığını göstermişlerdir (99). Mitsutake R. ve arkadaşlarının 313 hastada yaptıkları çalışmada da yaş ile KAKS arasındaki ilişki gösterilmiştir (100).

Bizim çalışmamızda da hem periton diyalizi, hem de hemodiyaliz grubunda KAKS yaşla beraber artmaktaydı. (periton diyalizi hastaları p:0,012; hemodiyaliz hastaları p:0,00).

Eller P. ve arkadaşları 79 hemodiyaliz hastasında yaptıkları çalışmada KAKS değerinin yaşla ve diyaliz tedavisinin süresindeki artışla ilişkili olarak arttığını göstermişlerdir (101). Adragao T. ve arkadaşlarının 123 HD hastasında vasküler kalsifikasyonu değerlendirdikleri çalışmada yaş ve hemodiyaliz süresindeki artışla vasküler kalsifikasyon skorunun arttığını göstermişlerdir (102). Raggi P. ve arkadaşlarının 205 hastada yaptıkları çalışmada koroner kalsifikasyon ile yaş ve diyaliz süresinin ilişkili olduğunu göstermişlerdir (103). Honkanen E. ve arkadaşları 6 ülkede koroner kalsifikasyondan daha az çalışılmış abdominal aort kalsifikasyonu ile ilgili bir çalışma yapmışlardır. Avrupadaki 6 ülkede 47 merkezden toplam 933 son dönem böbrek hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların %83,9'u hemodiyaliz ve %16,1'i periton diyalizi tedavisi almaktaydı. Daha önce yapılan çalışmalarda aortik kalsifikasyonun koroner kalsifikasyonla korele olduğu gösterilmişti. Bu çalışmanın sonunda da abdominal aortik kalsifikasyonun yaşla ve diyaliz süresi ile ilişkili olduğu görülmüştür (104). Fox CS. ve arkadaşları tarafından yapılan The Framingham Heart Study'nin verilerine göre KAKS ile yaş ve diyaliz süresi ilişkili bulunmuştur (105).

Biz de çalışmamızda hem periton diyalizi grubunda hem de hemodiyaliz grubunda yaş ve diyaliz süresi ile ilişkili olduğu tespit ettik (sırası ile p: 0,049; p: 0,002).

Kronik böbrek yetmezliğinde KVH ve bunlara bağlı mortalite artmıştır. KBY'de kardiyovasküler hastalıklarda görülen artışa hipertansiyon, dislipidemi, anemi, vasküler kalsifikasyon ve sekonder hiperparatroidi katkı sağlamaktadır (106).

Mitsutake R. ve arkadaşları MSBT ile KAK skorlaması yaptıkları çalışmalarına KAH olması muhtemel ya da kardiyovasküler hastalıklar için en az bir risk faktörü olan 330 hastayı dahil etmişlerdi. Hastaları KAKS skorlarına göre 2'ye ayırmışlardı. KAKS 0-444 arası 1.grup ve KAKS≥ 445 olan hastalar ise 2. grup olarak değerlendirilmişti. HT varlığı ve yüksek KAKS değerleri istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmuşlardır (107).

Fabbian F. ve arkadaşlarının 33 aydır hemodiyaliz tedavisi almakta olan 132 hastada yaptıkları çalışmada sistolik kan basıncı değeri ile aort ve dallarındaki kalsifikasyonun ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (108).

Sigrist M. ve arkadaşları HD, CAPD ve evre 4 KBY hastalarını vasküler kalsifikasyon açısından değerlendirmişlerdir. 60 HD, 28 periton diyalizi ve 46 evre 4 KBY hastası çalışmaya dahil edilip MSBT ile femoral arter kalsiyum skorlaması yapılmış ve 3 grubun kalsiyum skoru ile kan basıncı değerleri arasında ilişki bulunamamıştır (109).

Amiratti AL. ve arkadaşlarının 49 periton diyaliz hastası üzerinde yaptıkları çalışmada %59,2 hastada koroner arter kalsifikasyonu tespit etmişlerdi. KAK olan hastalar HT sıklığını artmış olarak bulmuşlardı (110).

Patsalas S. ve arkadaşları 40 HD hastasını KAS açısından başlangıçta ve 30 ay sonra değerlendirmişlerdi. Hipertansiyon, lipid profil ve kalsiyum alımı ile KAK gelişimi ve progresyonun ilişkili olmadığını göstermişlerdi (111).

Yıldız A.ve arkadaşlarının 79 HD hastasında EBBT ile KAK skorlama yaptıkları çalışmada KAKS ile HT varlığı arasında ilişki bulunmamıştır (27).

Yapılan çalışmalarda HT varlığı üzerinde durulmuş ancak HT süresi ile KAKS değerlendirmesi yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda 80 hastanın yapılan değerlendirmesinde KAKS skoru ile hipertansiyon süresi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p: 0,012 ). Ayrıca hastalar periton diyalizi ve hemodiyaliz grubu olarak 2'ye ayrıldıktan sonra KAK tespit edilmeyen grupla, en yüksek KAKS değerine sahip olan grupta HT süresi arasında anlamlı fark saptanmıştır (periton diyalizi grubu p: 0,002 ve hemodiyaliz grubunda p : 0,056).

Acenbach S. ve arkadaşları 66 hasta üzerinde başlangıçta, lipid düşürücü tedavi verilmeden 14. ayda ve cerivastatin tedavisi sonrası 12. ayda KAKS skorlaması yaparak LDL'nin KAKS progresyonu üzerine ilişkisini araştırmışlardır. Cerivastatin tedavisi ile LDL kolesterol seviyesinin 164+/-30 mg/dl'den 107+/-21 mg/dL.'ye düştüğünü tespit etmişlerdi. Başlangıçta ortalama kalsifiye alan volümü 155 mm<sup>3</sup> (15-1849 mm<sup>3</sup> aralığında) iken; tedavi verilmeden takip edildikleri 14.ayda 201 mm<sup>3</sup> (19-2486 aralığında) ve tedavinin 12. ayında 203 mm<sup>3</sup> (15-2569 mm<sup>3</sup> aralığında) olarak tespit etmişlerdir. Tedavisiz dönemde koroner kalsifikasyondaki artış 25 mm<sup>3</sup> iken tedavi sonrası 11 mm<sup>3</sup> olarak tespit edilmiştir (p:0,01).Tedavisiz dönemde koroner kalsiyum skorundaki yıllık artış %25 iken;cerivastatin tedavisi ile %8.8'e gerilemiştir (p<0,0001). Sonuç olarak LDL seviyesindeki düşüşün KAKS ilerleyişi ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermişlerdir (112).

Stompor T. ve arkadaşlarının ortalama 15 aydır CAPD uygulayan 43 hastada yapmış oldukları çalışmada koroner arter hastalığı olan periton diyaliz hastalarının KAKS daha yüksek, TG seviyesi yüksek ve HDL seviyesini anlamlı olarak düşük bulmuşlardır (113).

Tamashiro M. ve arkadaşları 24 diyaliz hastasında koroner arter kalsifikasyonun progresyonunu araştırdıkları çalışmalarında, hastalara 17±3 ay ara ile 2 kez EBBT ile koroner kalsiyum skorlama yapmışlardı. Çalışma sonunda hastaların progresyonlarına göre hızlı ilerleyen ve yavaş ilerleyen olarak iki gruba ayırmışlardı. Hızlı ilerleyiş gösteren grupta TG seviyeleri daha yüksek, HDL seviyeleri daha düşük bulunmuştur(114).

Bagnoux AS. ve arkadaşları böbrek transplantasyonu yapılan 53 hastanın nakil öncesi ve nakilden 1 yıl sonrasında KAK skorlarını değerlendirmişlerdir. Başlangıçta yapılan KAKS ölçümleri ile LDL seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (115).

McCullough PA. ve Soman S. statin ve sevelamer ile LDL kolesterolde meydana gelen düşüşle son dönme böbrek yetmezliği hastalarında KAKS skorunda yıllık ilerleme %25- 30 'dan %0-62ya gerilediğini bildirmişlerdir (116).

McCullough PA. ve arkadaşları 2004 yılında son 20 yılda yapılmış 30 çalışmayı değerlendiren bir review yayınlamışlardı. KBY hastalarında vasküler kalsifikasyon üzerine yapılan çalışmaların toplandığı derlemede vasküler kalsifikasyonun yaşla, diyaliz süresi ile, düşük HDL seviyesi, TG, total kolesterol ve LDL seviyeleri ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (117).

Chertow GM. ve arkadaşları 200 hemodiyaliz hastasında sevelamer ve kalsiyum asetat veya kalsiyum karbonat vererek başlangıçta ve 52 hafta sonra EBBT ile koroner kalsiyum skorlaması yapmışlardı. Çalışma sonunda sevelamer grubunda LDL seviyelerinde anlamlı düşüş saptanmıştı. Sevelamer ile KAKS progresyonundaki gerilemenin LDL'deki düşüşle ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (118).

Çalışmamıza dahil edilen 80 hastanın ortalama KAKS değeri ile LDL ilişkisine bakıldığında; KAKS skoru ile LDL seviyeleri arasında anlamlı ilişki tespit edildi (p: 0,044 r:0,272). Hemodiyaliz grubunda LDL ile KAKS arasında ilişki bulunamadı (p:0,493). Peritondiyalizi grubunda LDL ve KAKS arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edildi (0,006).

Fetuin-A; hepatositlerden sentezlenen, 60 kDa ağırlığında, yüksek serum konsantrasyonuna (0.4-1.0 g/l) sahip olan bir serum proteindir. Serumda alfa 2 bandında bulunan negatif akut faz reaktanıdır (23). Fetuin-A en önemli sistemik kalsifikasyon inhibitör proteindir. Daha önce yapılan çalışmalarda düşük fetuin-A akut inflamasyon göstergesi ve negatif akut faz reaktanı olarak tanımlanmıştır. Yaklaşık olarak serum presipitasyon inhibitör kapasitesinin yarısına sahiptir ve ektopik kalsifikasyonu önlerken kemik mineralizasyonunu inhibe etmez. Fetuin-A eksikliği olan farelerde hiperkalsemi durumunda kemik kalsifikasyonunda artış görülmüştür. Vasküler kalsifikasyon için yüksek risk grubunda bulunan böbrek yetersizliği olan bireylerde serum Fetuin-A düzeyinin çok düşük olduğu tespit edilmiştir (119).

Çalışmamızda, son dönem böbrek hastalığı olan hasta grubunda, kemik mineral dansitesi, koroner arter kalsifikasyonu ile vasküler kalsifikasyon inhibitörü olan fetuin-A arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Son dönem böbrek yetersizliği gelişen hastalarda serum fetuin-A seviyeleri ile koroner kalsifikasyon arasında anlamlı ilişki bildirilmiştir (23). Bu konuda yapılan bir başka çalışmada 132 hemodiyaliz hastasında koroner arter kalsiyum skoru multislice BT ile değerlendirilmiş ve koroner kalsiyum skoru ile fetuin-A düzeyi arasında negatif bir korelasyon tespit edilmiştir (120). Tüm çalışmaların aksine Hermans ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada serum fetuin-A düzeyi yönünden SDBY hastalar ile kontrol grubu arasında fark bulunmamıştır (121). Ayrıca bu çalışmada aort sertliği ile serum fetuin düzeyleri arasında da ilişki bulunmamıştır.

Junk H. H. ve arkadaşları 40 hemodiyaliz hastasında başlangıçta ve ortalama 12 ay sonra MSBT ile KAKS ölçümü yapmışlardır. Çalışma sonunda fetuin-A değerleri ile başlangıç ve ikinci KAKS ölçümleri arasında negatif ilişki tespit edilmiştir (122).

Wang AY. ve arkadaşları 283 PD hastasında EKO ile valvular kalsifikasyon bakıp fetuin A ile ilişkisini araştırdıkları bir çalışma yapmışlardı. Bu çalışmada fetuin-A'daki her 0,01g/l artışın kardiyak valvüler kalsifikasyonda %6'lık düşüşle beraber olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca fetuin A'nın düşük değerlerinin tüm sebeplere bağlı mortalite ve fetal ve fetal olmayan kardiyak olaylarla beraber olduğunu göstermişlerdir (123).

Mazzaferro S. ve arkadaşları 51 renal transplant hastası ve 49 HD hastasını koroner kalsiyum skoru açısından karşılaştırmışlardır. Renal transplant hastalarının nakil öncesi ortalama hemodiyaliz süreleri  $4,8 \pm 4,2$  yıl ve nakil yapıldıktan sonra geçen süre ise yaklaşık  $6,6 \pm 5,5$  yıldır. Hemodiyaliz hastalarının ortalama diyaliz süreleri  $5,6 \pm 4,8$  yıldır. Hastaların MSBT ile KAKS skoru ölçümleri yapılmış ve HD hastalarında KAKS artışı ile düşük fetuin-A değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmişlerdir (124).

Zeng S. ve arkadaşları HD tedavisi gören 17 zenci hasta üzerinde yaptıkları çalışmada MSBT ile ölçülen KAKS ile serum fetuin-A değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki tespit etmişlerdir (125).

Çalışmamıza dahil edilen periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarında fetuin-A değeri ile KAKS arasında anlamlı negatif ilişki vardı ( $p:0,000$ ).

London GM. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kemik biyopsilerinde dinamik kemik hastalığı bulguları olan hastalarda daha yüksek arter kalsifikasyon skoru saptanmıştır. Dinamik kemik hastalığı arter kalsifikasyonu için bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (126).

Kırpantur A. ve arkadaşlarının 72 hemodiyaliz hastası üzerinde yaptıkları çalışmada KAKS, fetuin-A değerleri, KMD arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. EBBT ile tespit edilen KAKS skoru ile proksimal radius, anterior ve posterior lomber vertebra, femur trokanter ve boyun T skoru arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Lomber vertebra hariç diğer KMD ölçümleri ile fetuin A arasında pozitif ilişki olduğunu bildirmişlerdir (127).

Çalışmamızda hastalar femur t skorlarına göre 2 gruba ayrıldı. t skoru - 2.0'nin altında olan bireyler grup 1, -2.0 üzerinde olan bireyler grup 2 olarak ele alındı. Hastaların femur t skor grupları (grup 1 ve 2) ile yaş, fetuin-A ve toplam KAKS değerleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Çalışmamızda KAKS değerleri bakımından osteopenik grup ile nonosteopenik grup karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak istatistiksel anlamlı olamamakla beraber hem periton diyalizi hem de hemodiyaliz grubunda osteopenik gruptaki hastalar daha yaşlı ve fetuin-A değerleri daha düşüktü.

Çalışmaya dahil edilen periton diyalizi hastalarının KAKS skoru ile femur t skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ( $p:0,043$ ). Çalışmaya dahil edilen hastalar periton diyalizi ve hemodiyaliz olarak gruplara ayrılmadan değerlendirildiğinde KAKS skoru ile KMD değerleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir ( $r:-0,139$ ;  $p:0,039$ ).

Uzun yıllar KBY hastalarında görülen sağlıklı popülasyona göre daha genç yaşlarda ortaya çıkan ve daha hızlı ilerleyen koroner arter kalsifikasyonun Ca,P dengesindeki bozukluktan kaynaklanan pasif bir olay olduğu düşünülmüştü. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda inflamasyon, oksidatif stres ve kemik yapım yıkımında rol alan proteinlerin de etkin olduğu kompleks bir proses olduğu gösterilmiştir.

Nitta K. ve arkadaşlarının 53 hemodiyaliz hastası üzerinde yaptıkları çalışmada KAKS ile Ca, P, PTH arasında ilişki bulunmamıştır (128).

Raggi P. ve arkadaşlarının 205 hemodiyaliz hastası üzerinde yaptıkları çalışmada EBBT ile KAKS hesaplanmış Ca, P ile ilişkili bulunmuşken, PTH ile KAKS arasında ilişki bulunmamıştır (129).

Goodman WG. ve arkadaşlarının 39 hemodiyaliz hastasında yaptıkları çalışmada; hastalar EBBT ile yapılan KAKS'a göre 2 'ye ayrılmış, 25 hastada koroner kalsifikasyon tespit edilmemişken 14 hastada koroner kalsifikasyon tespit edilmiştir. Kalsifikasyon tespit edilen grupta Ca, P daha yüksekken istatistiksel olarak

anlamli fark bulunmamıştır. PTH değeri koroner kalsifikasyon saptanmayan grupta daha yüksekken, bu fark istatistiksel olarak anlamli düzeyde bulunmamıştır (130).

Braun J. ve arkadaşlarının 49 HD hastası üzerinde yaptıkları çalışmada EBBT ile KAKS skorları hesaplanmış ve sonuçta; yaş, HT varlığı, kemik kitlesi ile KAKS arasında ilişkili bulunurken, Ca, P, PTH seviyeleri arasında ilişki tespit edilmemiştir (131).

Bizim çalışmamızda da Ca, P, PTH seviyeleri ile KAKS arasında ilişki bulunmadı. Periton diyalizi grubundaki hastalar KAKS skorlarına göre 4'e ayrıldıktan sonra yapılan analizde Ca, P, CaxP ve PTH ile KAKS arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi. Hemodiyaliz grubundaki hastalar KAKS skorlarına göre 4'e ayrıldıktan sonra yapılan analizde Ca, P, CaxP ve PTH ile KAKS arasında anlamli bir ilişki tespit edilmedi.

Çalışmamıza katılan 80 hastanın 46 tanesi periton diyalizi ve 34 tanesi hemodiyaliz tedavisi almaktaydı. Her iki grup arasında KAKS değeri arasında istatistiksel olarak anlamli fark saptayamadık (p: 0,627).

KBY hastalarında kardiyovasküler nedenli ölümler mortalite sebepleri arasında ilk sırada yer almaktadır. KAKS kardiyak riskleri göstermede önemli bir parametredir. PD ve HD hastalarında KAKS açısından karşılaştırma yapan büyük çalışmalar henüz yapılamamıştır. Her iki diyaliz yöntemini survey açısından değerlendiren çalışmalara bakıldığında; her iki yöntem arasında surveyde fark bulunmamıştır.

Mircescu G. ve arkadaşlarının Romanya'da 1995 ve 2001 yılları arasında renal replasman tedavisine başlanmış 2284 hastayı survey açısından inceledikleri çalışmalarında; HD ve CAPD grubu arasında survey arasında fark saptanmamıştır (132).

Yılmaz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 30 HD, 30PD ve 30 kontrol hastasında kardiyovasküler risk faktörlerini değerlendirmişlerdir. HD ve PD hastalarının kontrol grubuna göre daha yüksek homosistein, CRP ve Lp(a) seviyelerine ve daha düşük apo A/B oranına sahip olduklarını göstermişlerdir. Bu parametreler açısından HD ve PD arasında fark bulunmamıştı. Ayrıca HT, yaş, CRP'nin KVH ile pozitif ilişkisi olduğunu göstermişlerdir (133).

Sanabria M. ve arkadaşları Kolombiyalı PD ve HD hastalarını survey açısından karşılaştırmıştır. 2001-2003 yılları arasında renal replasman tedavisi başlanan 923 hasta 2005 yılına kadar takip edilerek yapılan çalışmada hastaların %47,3'ü HD, %52,7'si PD uygulamaktaydı. Hastaların surveyine yaş, DM, komorbid durumlar, sosyo ekonomik konumları, nutrisyon ve ekonomik durum etkili iken HD ve PD yöntemi etkili bulunmamıştı (134).

Maiorca R. ve arkadaşları da HD ve PD hastalarının surveyleri arasında fark olmadığını bildirmişlerdir (135).

Sitter T. ve arkadaşları 166 son dönem böbrek hastası üzerinde yaptıkları çalışmada yeterince deneyimli merkezlerde CAPD'nin HD için iyi bir alternative olduğunu göstermişlerdir (136).

Noordzij M. ve arkadaşları 1996 ve 2004 yılları arasında renal replasman tedavisine başlayan 1629 tedavinin başlangıcından ölüm ya da transplantasyon yapılanaya kadar takip edildiler. 586 PD ve 1043 HD hastası çalışmaya dahil edilmişti. Çalışmaya alınan PD hastaları HD hastaları ile kıyaslandığında daha yüksek plazma Ca konsantrasyonu, daha düşük P konsantrasyonu ve CaxP sahip olduğu tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen PD ve HD hastalarında kardiyovasküler mortalite P ve CaxP ile ilişkili bulunmuşken PTH ile ilişki tespit edilmemişti (137).

Bizim çalışmamızda PD, HD ve tüm hasta grubunda KAKS ile Ca, P, CaxP ve PTH arasında herhangi bir ilişki bulunmadı. PD ve HD hastaları karşılaştırıldığında

HD hastaları daha yüksek Ca, P, CaxP değerlerine sahipken; PD hastalarının daha yüksek PTH değerlerine sahip olduğu görüldü. Tüm hastalarda KAKS değeri ile PTH ilişkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber artan PTH değerleri ile KAKS artığını tespit ettik.

Filiopolus V. ve arkadaşları 20 HD, 11 PD, ve 11 sağlıklı kontrolde diyaliz tiplerinin oksidatif stress ve inflamasyon üzerine etkilerini araştırmışlardır. PD hastaları HD hastaları ile kıyaslandıklarında TNF  $\alpha$  seviyeleri yüksek bulunmuş ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmemiştir. IL-6 ve CRP seviyeleri arasında fark bulunmamıştır. HD ve PD hastalarının total antioksidan kapasiteleri ve superoksid dizmutaz seviyeleri arasında da fark bulunmamıştı (138).

Bizim çalışmamıza dahil edilen 46 periton diyalizi ve 36 hemodiyaliz hastası inflamatuvar markırlar ve nitrotirosin düzeyine göre kıyaslandığında; her iki grup arasında IL-6, TNF $\alpha$  ve nitrotirosin düzeylerini PD grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulduk (Sırası ile p:0,036; p:0,026; p:0,00).

Noordzij M. ve arkadaşlarının bildirdikleri gibi Ca, P,PTH ile çalışmalar ve kılavuzlar daha çok HD hastalarında yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Diyaliz tedavisine başladıktan 3 ay sonra HD hastalarının %40'ının ve PD hastalarının %29'unun Ca için hedeflenen düzeylerde olduğunu, P için PD hastalarının %50'sinin ve HD hastalarının %39'nun hedeflenen değerlerde olduklarını bildirmişlerdi. PTH için PD hastalarının %22 ve HD hastalarının %21 hedeflenen aralıkta olduklarını göstermişlerdir. Aynı çalışmada Ca değerinin K/DOQI'nın kılavuzlarındaki hedeflenen değerin üstünde olması sadece HD hastalarında KV sebeplere bağlı hastane yatışlarını artırırken, P ve CaxP değerlerinin yüksek olması her iki diyaliz grubunda KV mortalitede artışla beraber olduğunu göstermiştir (137).

Yamamoto H. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada düşük kalsiyumlu diyalizat kullanan grupla yüksek kalsiyumlu diyalizat kullanan grup arasında Ca ve P konsantrasyonları arasında fark bulunmamıştır (139).

Sanchez C. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada düşük kalsiyumlu diyalizat kullanan PD hastaları ile yüksek kalsiyumlu diyalizat kullanan hastaların Ca, P, CaxP arasında fark yokken PTH düzeyleri daha yüksek bulunmuştu (140).

Çalışmamıza dahil edilen PD ve HD hastaları arasında Ca, P, CaxP arasında anlamlı fark vardı ve HD grubunda bu değerler daha yüksekti (sırası ile p: 0,002; p:0,004; p:0,000), PTH değerleri arasında ise farklılık yoktu (p: 0,74)

## **Sonuç olarak;**

1.Çalışmamıza 46 PD ve 34 HD hastası olmak üzere 80 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamızda KAKS sıklığı %66 bulunmuştur. PD hastalarına KAK'u olan hasta oranı PD hastalarında daha yüksek (%74 ve %56) ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

2. Çalışmaya dahil edilen PD ve HD hastaları demografik ve klinik özellikler bakımından benzerdi.

3. PD ve HD hasta grubunda yaş ile KAKS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi. Her iki grupta da yaş arttıkça KAKS artmaktaydı (Sırasıyla p: 0,012; p: 0,00).

4. PD ve HD hasta grubunda diyaliz süresi ile KAKS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi. Her iki grupta da diyaliz süresi arttıkça KAKS artmaktaydı (Sırasıyla p: 0,049; p: 0,002).

5. PD ve HD hastalarında HT varlığı ile KAKS arasında herhangi bir ilişki bulunamadı. Tüm hasta grubunda ve PD hastalarında HT süresi ile KAKS arasında anlamlı ilişki vardı. HT süresi arttıkça KAKS skorunda artmaktaydı (Sırasıyla: p:0,012; p:0,020).

6. HD hasta grubunda HT süresi ve KAKS arasında anlamlı ilişki bulunmadı ancak HD grubunda KAKS grup 1'deki hastalar ve en yüksek KAKS skoruna sahip hastalar arasında HT süresi bakımından anlamlı fark vardı ve artan HT süresi ile KAKS skoru da artmaktaydı (p: 0,05).

7. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar gruplara ayrılmadan ve PD, HD olarak iki gruba ayrıldıktan sonra LDL ve KAKS arasındaki ilişkiye bakıldı. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalarda ve PD grubunda LDL ile KAKS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (Sırasıyla p: 0,044; p: 0,006). Hastaların LDL seviyeleri arttıkça KAKS skorları da artmaktaydı.

8. PD ve HD hastaları arasında Ca, P, CaxP arasında anlamlı fark vardı ve HD grubunda bu değerler daha yüksekti (sırası ile p: 0,002; p:0,004; p:0,000), PTH değerleri arasında ise farklılık yoktu (p: 0,74). Tüm hasta grubunda ve PD, HD gruplarına ayrıldıktan sonra KAKS ile Ca, P, CaxP ve PTH arasındaki ilişkiye bakıldı. Çalışmamızda KAKS skoru ile bu değerler arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

9. Tüm hasta grubunda, PD ve HD grubunda ortalama fetüin-A düzeyi kitin norma aralığının alt sınırından daha düşük seviyede bulundu (Sırasıyla: 262,11±43,2; 257±39,9; 269,0±46,9)

10. Fetüin-A değeri azaldıkça KAKS skoru artmaktaydı.(Sırasıyla p:0,00; p:0,00;p:0,00)

11. PD ve HD grubu arasında TNF $\alpha$ , IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (Sırasıyla p:0,026;p:0,036). PD grubunda TNF $\alpha$ , IL-6 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti. İki grup arasında CRP değeri bakımından anlamlı bir farklılık yoktu. TNF $\alpha$ , IL-6, CRP değerleri ile KAKS arasındaki ilişkiye bakıldı; bu değerlerle KAKS değerleri arasında anlamlı ilişkiye rastlanmadı.

12. Nitrotirosin düzeyi hemodiyaliz hastalarında PD hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (p:0,00). Nitrotirosinin KAKS skoru ile ilişkisi değerlendirildiğinde PD grubunda artan nitrotirosin düzeylerinde KAKS'ta artmaktaydı (p: 0,031).

13. PD ve HD hastaları arasında KMD açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Tüm hasta grubunda ve PD hastalarında femur T değeri ile KAKS skoru arasında anlamlı ilişki bulundu (p:0,039; p0,043). Daha düşük femur T skoruna sahip hastaların daha yüksek KAKS değerlerine sahip olduğu görüldü (Sırasıyla p:0,039; p0,043; p:0,42).

14. Çalışmamızda KAKS skoru ile yaş, diyaliz süresi, fetüin-A seviyesi arasında ilişki olduğu bulundu. Bu faktörlerden modifiye edilebilecek olan sadece fetüin-A bulunmaktaydı. Bu da KBY hastalarında vasküler kalsifikasyonu önlemeye yönelik tedavilerin, fetüin-A düzeylerine pozitif yönde katkı sağlayacak yöntemler olması gerektiğini düşündürmektedir.

15. Periton diyalizi grubunda inflamatuvar parametreler daha yüksek bulunurken, HD grubunda ise Ca, P ve PTH değerleri yüksek bulunmuştur. Bu durum her iki diyaliz modalitesinde koroner arter kalsifikasyon patogenesinin farklı olabileceğini düşündürmektedir.

## **Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarının koroner arter kalsifikasyonu yönünden karşılaştırılması ve koroner arter kalsifikasyonunun kemik mineral dansitometri değerleri ve inflamasyonla ilişkisinin araştırılması**

### **6. ÖZET**

**Amaç:** Koroner arter kalsifikasyonu hemodiyalize giren üremik hastalarda aterosklerotik vasküler hastalığın ciddiyetinin bir göstergesidir ve kardiyovasküler olayları predikte edebilir. Son dönem böbrek yetersizliği gelişen hastalarda vasküler kalsifikasyon ve osteoporoz yaygın olarak gözlenmektedir. Vasküler kalsifikasyon mekanizmasında inflamasyon ve oksidatif stresin önemli olduğu gösterilmiştir. Fetuin-A, vasküler kalsifikasyon inhibitörü olarak bulunmuş ve SDBY'li hastalarda serum fetuin-A düzeyinin ileri derecede düşük olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızın amacı PD ve HD hastalarında koroner arter kalsifikasyonu, kemik mineral dansitometresi, inflamatuvar markırlar (IL-6,TNF- $\alpha$ ), oksidatif stres göstergesi olan nitrotirosin ve serum fetuin-A düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemektir.

**Gereç ve yöntem:** Bu çalışmaya 46 periton diyalizi ve 34 hemodiyaliz hastası alınmıştır. Hastalara multi slice bilgisayarlı tomografi ile koroner arter kalsiyum skorlaması ve dual enerji X-ışını absorpsiyometri tekniği ile KMD analizi yapıldı. KAKS değerlerine göre hastalar Grup 1 (KAKS 0), Grup 2 (KAKS: 1-99), Grup 3 (KAKS:100-399) ve Grup 4(KAKS:  $\geq$ 400) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Hastalar femur t skoru  $-2.0$ 'nin altında olan bireyler grup 1,  $-2.0$  üzerinde olan bireyler grup 2 olarak ele alındı. Hastaların venöz kan örnekleri serumları ayrıldıktan sonra epondorf tüpelerde  $-80$  °C'de saklanıp; nitrotirosin, fetüin-A, IL-6 ve TNF $\alpha$  çalışıldı. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi biyokimya ve hematoloji laboratuvarında tam kan, elektrolitler, CRP, PTH, ferritin ve lipid profili çalışıldı. Veriler SPSS (statistics programme for social scientists) bilgisayar programının 17.0 versiyonu ile bilgisayar ortamına aktarıldı. Bulgular ortalama  $\pm$  standart sapma ve % oranıyla gösterildi. Normal dağılıma uygunluk analizleri yapıldı. İkili grupların karşılaştırılmasında descriptif testlerle ortalama ve standart sapmalar tespit edildikten sonra Freidman testi ile grup analizleri yapıldı. İki oranın karşılaştırılmasında Fischer Exact testi ve Ki-Kare testi kullanıldı.

**Bulgular:** Çalışmamıza 46 PD ve 34 HD hastası olmak üzere 80 hasta dahil edilmiştir. PD hastalarının 28'i erkek ve 18'i kadinken; HD hastalarının 20'si erkek 14'ü kadındı. Hastaların ortalama yaşları sırasıyla;  $50,43 \pm 15$  yıl ve  $47,74 \pm 12,33$  yıldır. Çalışmaya katılan PD ve HD hastalarının dermografik özellikleri arasında fark yoktu. PD ve HD hastalarında yaş ve diyaliz süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (Sırasıyla p:0,012; p:0,00). Yaş ve diyaliz süresi arttıkça KAKS'da artıyordu. PD ve HD hastalarında fetüin-A ile KAKS arasında negative korelasyon bulundu (Sırasıyla p:0,00; p:0,00). Fetüin-A azaldıkça KAKS artmaktaydı. PD ve HD hastalarında, inflamatuvar markırlarla KAKS arasında ilişki bulunmadı. Nitrotrosin düzeyi sadece PD hastalarında KAKS ile ilişkili bulundu (p: 0,031). Nitrotirosin düzeyi arttıkça KAKS azalmaktaydı. Femur T değerleri tüm hasta grubunda ve PD grubunda KAKS ile ilişkili bulundu (Sırasıyla p:0,42; p: 0,043). Femur t değeri azaldıkça KAKS artmaktaydı.

**Sonuç:** PD ve HD hastalarında yaş, diyaliz süresi, fetüin-A düzeyi KAKS ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. PD ve HD hastalarında farklı patolojik mekanizmaların KAKS gelişiminde etkili olabileceği düşünülmüştür. Tüm hastalarda KAKS ile femur t değeri

arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p:0,039 ). Femur T değeri azaldıkça KAKS değerinin artığı tespit edildi. Ayrıca femur T değeri ile KAKS skoru arasında PD hastalarında da anlamlı ilişki bulunmuştur (p:0,043). Femur T değerinin KAKS skoru ile ilişkisi bu değerin kardiyovasküler riskleri değerlendirme de anlamlı olabileceğini akla getirmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Periton diyalizi, hemodiyaliz, vasküler kalsifikasyon, kemik mineral dansitesi, fetuin-A, nitrotirosin, IL-6, TNF- $\alpha$

## **The comparison of coronary artery calcification in hemodialysis and peritoneal dialysis patients and research of bone mineral density and inflammation relation with coronary artery calcification**

### **7.ABSTRACT**

**Aim:** Calcification of coronary vessels is an indicator of the seriousness of atherosclerotic vascular disease in patients taking hemodialysis and it can predict the cardiovascular events. In the patients of end stage renal failure, vascular calcification and osteoporosis are commonly seen. It is shown that inflammation and oxidative stress are important factors in the mechanism of vascular calcification. Fetuin-A has been found to be a vascular calcification inhibitor and its level is significantly low in end stage renal failure patients. The aim of our study is to investigate the relation between coronary artery calcification, bone mineral density, inflammatory markers (IL-6, TNF- $\alpha$ ), serum fetuin levels and nitrotyrosin, that is a marker of oxidative stress in PD and HD patients.

**Methods and materials:** 46 peritoneal dialysis and 34 hemodialysis patients are included in that study. Coronary artery calcification scoring is made by multi slice computed tomography and BMD analysis is made by dual energy X-ray absorptiometry technic. Patients are divided into 4 groups according to their CACS values as Group 1 (CACS: 0), Group 2 (CACS:1-99), Group 3 (CACS:100-399) and Group 4 (CACS:  $\geq$ 400). The patients are dealt as the ones with t score less than -2 in group 1, and the ones with t score more than -2 in group 2. Venous blood samples are protected in tubes at -80 °C after the separation of the serums and levels of nitrotyrosin, fetuin-A, IL-6 and TNF $\alpha$  are studied. Complete blood count, electrolytes, CRP, PTH, ferritin and lipid profiles are studied in biochemistry and hematology laboratories of Selcuk University Meram School of Medicine. The data is transferred to the computer by SPSS (statistics programme for social scientists) 17.0. Findings are shown by median  $\pm$ , Standard deviation and % ratio. Correspondence analysis for normal distribution is made. For comparison of binary groups, group analysis is made by Friedman test after determining medians and Standard deviations by descriptive tests. For comparison of two ratios Fischer Exact test and Chi-Square test are used.

**Findings:** 80 patients, of which 46 PD and 34 HD patients, are included in the study. While 28 of PD patients were males and 18 of PD patients were females; 20 of HD patients were males and 14 were females. Average ages of patients were  $50,43 \pm 15$  yıl ve  $47,74 \pm 12,33$ , respectively. There were no differences in demographic specialities of PD and HD patients. Statistically significant relation was found between the ages and duration of dialysis in PD and HD patients ( $p:0,012$ ;  $p:0,00$ , respectively). As age and duration of dialysis increased, CACS also increased. Negative correlation was found between fetuin-A, and CACS in PD and HD patients ( $p:0,00$ ;  $p:0,00$ , respectively). No relation was found between inflammatory markers and KAKS. There was a relation between nitrotyrosin and CACS in only PD patients ( $p: 0,031$ ). As nitrotyrosin increased CACS decreased. Femur t values were in relation with CACS in all patient groups and PD group ( $p:0,42$ ;  $p: 0,043$ , respectively). As femur t value decreased CACS increased.

**Conclusion:** Age, duration of dialysis, fetuin-A level are found to be related to KAKS in PD and HD patients. It is thought that different pathological mechanisms can be effective in development of CAC in PD and HD patients. Significant relation is found between CACS and femur t values in all patients ( $p:0,039$  ). It is found that as femur t value decreased CACS value increased. And also significant relation is found between femur t value and CACS score in PD patients ( $p:0,043$ ). The relation of femur t value and CACS score makes us think that, this value can be important in evaluation of cardiovascular risks.

**Key Words:** Periton dialysis, hemodialysis, vascular calcification, bone mineral density, fetuin-A, nitrotyrosin, IL-6, TNF- $\alpha$

## 8. KAYNAKLAR

1. Marcello Rattazzi, Massimo Puato, Elisabetta Faggini, Barbara Bertipaglia, Franco Grego, Paolo Pauletto ;New markers of accelerated atherosclerosis in end stage renal disease .J Neph 2003.16:11-20
2. Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. Am J Med Sci. 2003
3. Menso J. Nube. The acute phase response in chronic haemodialysis patients: a marker of cardiovascular disease ? Nephrol Dial Transplant 2002.17 (Suppl 3):19-23
4. Paparello J, Kshirsagar A, Battle D. Comorbidity and cardiovascular risk factors in patients. Semin Nephrol. 2002 Nov; 22(6): 494-506. Review.
5. Tammy Keough-Ryan, MD, Hutchinson, MB, BCh, Brenda MacGibbon, PhD, Martin Senecal, MSc. Studies of prognostic factors in end-stage renal disease: an epidemiological statistical critique. Am J Kidney Dis. 2002;39:1196-1205.
6. Adeera Levin: Clinical Epidemiology of cardiovascular diseases in chronic kidney disease prior to dialysis .Seminars in Dialysis-Vol 16, No.2 2003 pp101-105
7. Ulver Derici, A. Meguit El Nahast:Vascular calcification in uremia : Old concepts and new insight.Seminars in Dialysis- Vol 19, No:1 2006 pp 60-68
8. M. Ketteler,R.Westenfeld G.Schlieper, V. Brandenburg Pathogenesis of vascular calcification in dialysis patients. Clin. Exp. Nephrol (2005) 9: 265- 270
9. Jono S, Shioi A, Ikari Y, Nishizawa Y; Vascular calcification in chronic kidney disease. J. Bone metabolism(2006) 24: 176-181
10. B. Payson Oberg, Elizabeth McMenamin, F. Lee Lucas, Ellen Mc Monagle, Jason Morrow, T. Alp Ikizler and Jonathan Himmelfarb; Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease.Kidney International, Vol 65 (2004), pp 1009-1016
11. Zena and Michael A.; Vascular calcification in patients with renal failure: Culprit or innocent bystander? . Cardiovascular Clin.23 (2005) 373-384
12. Jonathan Himmelfarb, Peter Stebinkel, T.Alp Ikizler, Raymand M. Hakim; The Elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia.Kidney Int. Vol 62 (2002), pp 1524-1538
13. Peter Stebinkel, Kai Wanh, Abdul Rashid Quresh et al; Low fetuin –A levels associated with cardiovascular death: Impact of variations in gene encoding fetuin.; Kidney International Vol 67 (2005), pp.2383-2392

14. Ketteler M, Bongarz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Bohm R, Metzger T, Wanner C, Jahnke-Dechent W, Floege J. ;Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet*. 2003.361(9360):827-33
15. Fettah Fevzi Ersoy,Stavros Ploumis Passadakis, Paul Tam; Bone mineral density and its correlation with clinical and laboratory factors in chronic peritoneal dialysis patient. *J. Bone Minermetab* (2006) 24:79-86
16. Sabahattin Umman;Koroner arter kalsiyum skörlama yöntemi. *Anadolu Kardiyoloji Derg*. 2008, özelsayı 1;12-4
17. Alexander Lembcke, Till H.,Joerg Schnorr; Image quality of noninvasive coronary angiography using multislice spiral computed tomography and electron beam computed tomography intraindividual comparison in animal model. *Investigate Radiology Volum 39 Number 6*.2004
18. Alexander Lembcke, Patrick A.Hein, Pascal M. Dohmebn, Chiristan Klesen, Till H. Wiese, Udo Hoffman, Bernd Hamm, Christian N.H. Enzweiler, Pictroial review; Electron beam computed tomography and multislicespiral computed tomography for cardiac imaging.*European Journal of Radiology* 57 (2006) 356-367
19. NFK KDOQI GUIDLINES,  
[www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines\\_ckd/toc.htm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/toc.htm)
20. NHANES 1999-2004,  
[www.cdc.gov/nchs/data\\_access/data\\_linkage/mortality/nhanes\\_99\\_04\\_linkage .htm](http://www.cdc.gov/nchs/data_access/data_linkage/mortality/nhanes_99_04_linkage.htm)
21. Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2006-2007
22. United states renal data system 2009 annual data report,  
[www.usrds.org/2009/slides/indiv/INDEX\\_ESRD.HTML](http://www.usrds.org/2009/slides/indiv/INDEX_ESRD.HTML)
23. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, O’neill K, Duan D, Koczman J, Westenfeld R, Jahnke-Dechent W, Chen NX.Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int*. 2005.67(6):2295-304
24. Brenner B, Levine SA(ed), [Cardiovascular Aspects of Chronic Kidney Disease](#) Brenner and Rector’s The kidney, Elsevier Imprint, Philadelphia 2008,8 th edition pp.1697, şekil 6
25. United states renal data system 2009 annual data report,  
[www.usrds.org/2009/slides/indiv/INDEX\\_ESRD.HTML](http://www.usrds.org/2009/slides/indiv/INDEX_ESRD.HTML)

26. Levin A, Thompson CR, Ethier J, Carlisle EJ, Tobe S, Mendelssohn D, Burgess E, Jindal K, Barrett B, Singer J, Djurdjev O. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis.* 1999.34(1):125-34.
27. Yildiz A, Memisoglu E, Oflaz H, Yazici H, Pusuroglu H, Akkaya V, Erzenin F, Tepe S. Atherosclerosis and vascular calcification are independent predictors of left ventricular hypertrophy in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2005.20(4):760-7.
28. Shoji T, Ishimura E, Inaba M, Tabata T, Nishizawa Y. Atherogenic lipoproteins in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2001.38(4 Suppl 1):S30-3.
29. Tzanatos HA, Tseke PP, Pipili C, Retsa K, Skoutelis G, Grapsa E. Cardiovascular risk factors in non-diabetic hemodialysis patients: a comparative study. *Ren Fail.* 2009.31(2):91-7.
30. Savica V, Bellinghieri G, Barbera CM, Egitto M, Consolo F. The coagulative system in haemodialyzed patients: the relationship between the elderly and hypertriglyceridaemia. *Arch Ital Urol Nefrol Androl.* 1992.64(2):155-63.
31. Perna AF, Ingrosso D, Violetti E, Luciano MG, Sepe I, Lanza D, Capasso R, Ascione E, Raiola I, Lombardi C, Stenvinkel P, Massy Z, De Santo NG. Hyperhomocysteinemia in uremia—a red flag in a disrupted circuit. *Semin Dial.* 2009.22(4):351-6.
32. **HAGE FG, VENKATARAMAN R, ZOGHBÍ GJ, PERRY GJ, DEMATTOS AM, ISKANDRIAN AE. THE SCOPE OF CORONARY HEART DISEASE IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE. J AM COLL CARDIOL. 2009.53(23):2129-40.**
33. **KAYSEN GA: THE MICROINFLAMMATORY STATE IN UREMIA: CAUSES AND POTENTIAL CONSEQUENCES. J AM SOC NEPHROL. 2001.12(7):1549-57.**
34. **COZZOLINO M, MAZZAFERRO S, PUGLIESE F, BRANCACCIO D. VASCULAR CALCIFICATION AND UREMIA: WHAT DO WE KNOW? AM J NEPHROL. 2008;28(2):339-46.29**
35. Brenner B, Levine SA(ed), [Cardiovascular Aspects of Chronic Kidney Disease](#) Atheromatous Coronary Artery Disease, Brenner and Rector's The kidney, Elsevier Imprint, Philadelphia 2008, 8th edition pp.1699-1706
36. Farzaneh-Far A, Shanahan CM. Biology of vascular calcification in renal disease. *Nephron Exp Nephrol.* 2005;101(4):e134-8. Epub 2005.19.
37. Filiopoulos V, Vlassopoulos D. Inflammatory syndrome in chronic kidney disease: pathogenesis and influence on outcomes. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2009.8(5):369-82.
38. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kayesen GA: C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000.35(3):469-476.

39. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, et al: CREED Investigators. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002.13(2):490-496.
40. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342(20):1478-1483.
41. Oh J, Wunsch R, Turzer M, et al: Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002.106(1):100-105.
42. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, et al: Arterial media calcification in end-stage renal disease: Impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003.18(9):1731-1740.
43. Jono S, McKee MD, Murray CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H, Giachelli CM. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res.* 2000. 29;87(7):E10-7.
44. Wang AY, Woo J, Lam CW, Wang M, Chan IH, Gao P, Lui SF, Li PK, Sanderson JE. Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2005.20(8):1676-85.
45. Stenvinkel P, Wang K, Qureshi AR, Axelsson J, Pecoits-Filho R, Gao P, Barany P, Lindholm B, Jogestrand T, Heimbürger O, Holmes C, Schalling M, Nordfors L. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: Impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int.* 2005.67(6):2383-92.
46. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, Müller-Esterl W, Schinke T, Jahnke-Dechent W. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest.* 2003.112(3):357-66.
47. London GM, Marchais SJ, Guérin AP, Métivier F. Arteriosclerosis, vascular calcifications and cardiovascular disease in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005.14(6):525-3.
48. Schlieper G, Westenfeld R, Brandenburg V, Ketteler M. Inhibitors of calcification in blood and urine. *Semin Dial.* 2007.20(2):113-21.
49. **BRAUN J, OLDENDORF M, MOSHAGE W, HEIDLER R, ZEITLER E, LUFT FC. ELECTRON BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY IN THE EVALUATION OF CARDIAC CALCIFICATION IN CHRONIC DIALYSIS PATIENTS. AM J KIDNEY DIS. 1996.27(3):394-401.**
50. **WANG AY, WANG M, WOO J, LAM CW, LI PK, LUI SF, SANDERSON JE. CARDIAC VALVE CALCIFICATION AS AN IMPORTANT PREDICTOR FOR ALL-CAUSE MORTALITY AND CARDIOVASCULAR MORTALITY IN LONG-TERM PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS: A PROSPECTIVE STUDY. J AM SOC NEPHROL. 2003.14(1):159-168.**

51. Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res.* 2006.10;99(10):1044-59.
52. Ketteler M. Fetuin-A and extraosseous calcification in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005.14(4):337-42.
53. S. Dellegrottaglie, J. Sanz and S. Rajagopalan Molecular Determinants of Vascular Calcification: A Bench to Bedside View 2006 *Current Molecular Medicine*, 6, 515-524 515.
54. Morena M, Terrier N, Jausseant I, Leray-Moragues H, Chalabi L, Rivory JP, Maurice F, Delcourt C, Cristol JP, Canaud B, Dupuy AM. Plasma osteoprotegerin is associated with mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2006.17(1):262-70.
55. Goodman WG, London G, Amann K, et al: Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 43:572–579, 2004.
56. Kiel DP, Kauppila LI, Cupples LA, et al: Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. *Calcif Tissue Int* 2001; 68:271-276.
57. Hak AE, Pols HA, van Hemert AM, et al: Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1926-1931.
58. Brenner B, Levine SA(ed), *Kidney mineral metabolism*, Brenner and Rector's The kidney, Elsevier Imprint, Philadelphia 2008, 8th edition pp.183-245.
59. Price PA, June HH, Buckley JR, Williamson MK: SB 242784, Aselective inhibitor of the osteoclastic V-H+ATPase, inhibits arterial calcification in the rat. *Circ Res* 2002; 91:547-552.
60. Hutchison AJ, Whitehouse RW, Boulton HF, et al: Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1993; 44:1071-1077.
61. London GM, Marty C, Marchais SJ, et al: Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1943-1951.
62. Schmitt CP, Schaefer F, Huber D, et al: 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub> reduces spontaneous and hypocalcemia-stimulated pulsatile component of parathyroid hormone secretion. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:54-62.

63. Schmitt CP, Hessing S, Oh J, et al: Intermittent administration of parathyroid hormone (1-37) improves growth and bone mineral density in uremic rats. *Kidney Int* 2000; 57:1484-1492.
64. Bleyer AJ, Burkart J, Piazza M, et al: Changes in cardiovascular calcification after parathyroidectomy in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:464-469.
65. Hashiba H, Aizawa S, Tamura K, Kogo H: Inhibition of the progression of aortic calcification by etidronate treatment in hemodialysis patients: long-term effects. *Ther Apher Dial* 2006; 10:59-64.
66. Davies MR, Lund RJ, Hruska KA: BMP-7 is an efficacious treatment of vascular calcification in a murine model of atherosclerosis and chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1559-1567.
67. Davies MR, Lund RJ, Mathew S, Hruska KA: Low turnover osteodystrophy and vascular calcification are amenable to skeletal anabolism in an animal model of chronic kidney disease and the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:917-928.
68. Li X, Yang HY, Giachelli CM: Role of the sodium-dependent phosphate cotransporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2006; 98:905-912.
69. Yang H, Curinga G, Giachelli CM: Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro. *Kidney Int* 2004; 66:2293-2299.
70. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, et al: Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2857-2867.
71. Ahmed S, O'Neill KD, Hood AF, et al: Calciphylaxis is associated with hyperphosphatemia and increased osteopontin expression by vascular smooth muscle cells. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(6):1267-76.
72. Rubel JR, Milford EL: The relationship between serum calcium and phosphate levels and cardiac valvular procedures in the hemodialysis population. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:411-421.

73. Himmelfarb J. Linking oxidative stress and inflammation in kidney disease: which is the chicken and which is the egg? *Semin Dial.* 2004.17(6):449-54.
74. Dellegrottaglie S, Saran R, Rajagopalan S. Vascular calcification in patients with renal failure: culprit or innocent bystander? *Cardiol Clin.* 2005.23(3):373-84.
75. Dervisoglu E, Kir HM, Kalender B, Caglayan C, Eraldemir C. Serum fetuin--a concentrations are inversely related to cytokine concentrations in patients with chronic renal failure. *Cytokine.*2008 Dec;44(3):323-7. Epub 2008.14.
76. Farzaneh-Far A, Shanahan CM. Biology of vascular calcification in renal disease. *Nephron Exp Nephrol.* 2005;101(4):e134-8. Epub 2005.19. Review
77. Vaziri ND, Dicus M, Ho ND, Boroujerdi-Rad L, Sindhu RK. Oxidative stress and dysregulation of superoxide dismutase and NADPH oxidase in renal insufficiency. *Kidney Int.* 2003.63(1):179-85.
78. Tepel M. The antioksidant acetyl sistein reduces cardio vascular events in patient with end stage renal failure A randomize controlled trial circultaion 2003.107:992 -995
79. Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley PG. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. *J Am Coll Cardiol.* 2005.6;46(5):807-14.
80. Sabahhattin Umman Koroner arter kalsiyum skorlama yöntemi, *Anadolu Kard. Derg.* 2008; 8: özel sayı1;12-4
81. Detrano R, Hsiai T, Wang S, Puentes G, Fallavollita J, Shields P, Stanford W, Wolfkiel C, Georgiou D, Budoff M, Reed J: Prognostic value of coronary calcification and angiographic stenoses in patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:285-290
82. Mieres JH, Makaryus AN, Redberg RF, Shaw LJ. Noninvasive cardiac imaging. *Am Fam Physician.* 2007.15;75(8):1219-28
83. Brenner B, Levine SA(ed), [Mineral Bone Disorders in Chronic Kidney Disease](#), Brenner and Rector's *The kidney*, Elsevier Imprint, Philadelphia 2008, 8th edition pp.1784-1807
84. Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al: Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney

- Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 69:1945–1953, 2006
85. Sabatier JP, Guaydier-Souquieres G. Noninvasive methods of bone-mass measurement. *Clin Rheumatol*. 1989.8 Suppl 2:41-5.
  86. Mazess RB, Barden HS. Measurement of bone by dual-photon absorptiometry (DPA) and dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). *Ann Chir Gynaecol*. 1988;77(5-6):197-203.
  87. Lobão R, Carvalho AB, Cuppari L, Ventura R, Lazaretti-Castro M, Jorgetti V, Vieira JG, Cendoroglo M, Draibe SA. High prevalence of low bone mineral density in pre-dialysis chronic kidney disease patients: bone histomorphometric analysis. *Clin Nephrol*. 2004.62(6):432-9.
  88. Kaji H, Suzuki M, Yano S, Sugimoto T, Chihara K, Hattori S, Sekita K. Risk factors for hip fracture in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2002.22(4):325-31.
  89. Atsumi K, Kushida K, Yamazaki K, Shimuzu S, Ohmura A, Inoue T: Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 1999;33:287-293.
  90. Jamal SA, Chase C, Goh YI, Richardson R, Hawker GA: Bone density and heel ultrasound testing do not identify patients with dialysis-dependent renal failure who have had fractures. *Am J Kidney Dis* 2002;39:843-849.
  91. Moe SM, Yu BO, Sprague SM: Maintenance of bone mass in patients receiving dialytic therapy. *Am J Kidney Dis* 1993. 22:300-307.
  92. Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al: Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 69:1945–1953, 2006
  93. Fontaine MA, Albert A, Dubois B, et al: Fracture and bone mineral density in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2000.54:218-226.
  94. Rehman Q, Lang T, Modin G, Lane NE: Quantitative computed tomography of the lumbar spine, not dual x-ray absorptiometry, is an independent predictor of prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteopenia receiving long-term glucocorticoid and hormone-replacement therapy. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1292-1297.

95. Black DM, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, Palermo L, Browner W: Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. *J Bone Miner Res* 1992;7:633-638.
96. Cunningham J, Sprague SM, Cannata-Andia J, et al: Osteoporosis in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:566-571.
97. Yeon B. S.(ed), Diagnostic and prognostic implications of coronary artery calcification detected by computed tomography, up to date, [http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=noninvas/12460&source=related\\_link](http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=noninvas/12460&source=related_link)
98. Abedi SA, Tarzamni MK, Nakhjavani MR, Bohlooli A. Effect of renal transplantation on coronary artery calcification in hemodialysis patients. *Transplant Proc.* 2009.41(7):2829-31
99. DeLoach SS, Joffe MM, Mai X, Goral S, Rosas SE. Aortic calcification predicts cardiovascular events and all-cause mortality in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2009.24(4):1314-9
100. Mitsutake R, Miura S, Shiga Y, Kawamura A, Saku K. Is chronic kidney disease associated with coronary artery stenosis or calcification as assessed by multi-detector row computed tomography? *Intern Med.* 2008;47(21):1835-41. Epub 2008 Nov 4.
101. Eller P, Hochegger K, Feuchtner GM, Zitt E, Tancevski I, Ritsch A, Kronenberg F, Rosenkranz AR, Patsch JR, Mayer G. Impact of ENPP1 genotype on arterial calcification in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2008.23(1):321-7.
102. Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Gonçalves M, Negro AP. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004.19(6):1480-8.
103. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, Chertow GM. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol.* 2002.20;39(4):695-701.
104. E. Honkanen, L. Kauppila, B. Wikstrom, P. L. Rensma, J.-M. Krzesinski, K. Aasarod, F. Verbeke, P. B. Jensen, P. Mattelaer, B. Volck, et al. Abdominal aortic calcification in dialysis patients: results of the CORD study *Nephrol. Dial. Transplant.*, December 1, 2008; 23(12): 4009 - 4015.

105. Fox CS, Larson MG, Keyes MJ, Levy D, Clouse ME, Cullerton B, O'Donnell CJ. Kidney function is inversely associated with coronary artery calcification in men and women free of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. *Kidney Int.* 2004.66(5):2017-21.
106. Brosnahan G, Fraer M. Management of chronic kidney disease: what is the evidence? *South Med J.* 2010.103(3):222-30.
107. Mitsutake R, Miura S, Shiga Y, Kawamura A, Saku K. Is chronic kidney disease associated with coronary artery stenosis or calcification as assessed by multi-detector row computed tomography? *Intern Med.* 2008;47(21):1835-41. Epub 2008 Nov 4.
108. Fabbian F, Catalano C, Orlandi V, Conte MM, Lupo A, Catizone L. Evaluation of aortic arch calcification in hemodialysis patients. *J Nephrol.* 2005.18(3):289-93.
109. Sigrist M, Bungay P, Taal MW, McIntyre CW. Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2006.21(3):707-14.
110. Ammirati AL, Dalboni MA, Cendoroglo M, Draibe SA, Fernandes Canziani ME. Coronary artery calcification, systemic inflammation markers and mineral metabolism in a peritoneal dialysis population. *Nephron Clin Pract.* 2006;104(1):c33-40.
111. Patsalas S, Eleftheriadis T, Spaia S, Theodoroglou H, Antoniadis G, Liakopoulos V, Passadakis P, Vayonas G, Vargemezis V. Thirty-month follow-up of coronary artery calcification in hemodialysis patients: different roles for inflammation and abnormal calcium-phosphorous metabolism? *Ren Fail.* 2007.29(5):623-9.
112. Achenbach S, Ropers D, Pohle K, Leber A, Thilo C, Knez A, Menendez T, Maefert R, Kusus M, Regenfus M, Bickel A, Haberl R, Steinbeck G, Moshage W, Daniel WG. Influence of lipid-lowering therapy on the progression of coronary artery calcification: a prospective evaluation. *Circulation.* 2002.106(9):1077-82.
113. Stompór T, Pasowicz M, Sulłowicz W, Dembińska-Kieć A, Janda K, Wójcik K, Tracz W, Zdzienicka A, Klimeczek P, Janusz-Grzybowska E. An association between coronary artery calcification score, lipid profile, and selected markers

- of chronic inflammation in ESRD patients treated with peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003.41(1):203-11
114. Tamashiro M, Iseki K, Sunagawa O, Inoue T, Higa S, Afuso H, Fukiyama K, Significant association between the progression of coronary artery calcification and dyslipidemia in patients on chronic hemodialysis, *Am J Kidney Dis.* 2001.38(1):64-9.
115. Bargnoux AS, Dupuy AM, Garrigue V, Jaussent I, Gahide G, Badiou S, Szwarc, Deleuze S, Vernhet H, Cristol JP, Mourad G. Evolution of coronary artery calcifications following kidney transplantation: relationship with osteoprotegerin levels. *Am J Transplant.* 2009.9(11):2571-9.
116. McCullough PA, Soman S. Cardiovascular calcification in patients with chronic renal failure: are we on target with this risk factor? *Kidney Int Suppl.* 2004.(90):S18-24.
117. McCullough PA, Sandberg KR, Dumler F, Yanez JE. Determinants of coronary vascular calcification in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review. *J Nephrol.* 2004.17(2):205-15
118. Chertow GM, Burke SK, Raggi P; Treat to Goal Working Group, Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients, *Kidney Int.* 2002.62(1):245-52.
119. S. Dellegrottaglie, J. Sanz and S. Rajagopalan 2006 *Current Molecular Medicine*, 6, 515-524 515 Molecular Determinants of Vascular Calcification: A Bench to Bedside View
120. Coen G, Manni M, Agnoli A, Balducci A, Dessi M, De Angelis S, Jankovic L, Mantella D, Morosetti M, Naticchia A, Nofroni I, Romagnoli A, Gallucci MT, Tomassini M, Simonetti G, Splendiani G. Cardiac calcifications: Fetuin-A and other risk factors in hemodialysis patients. *ASAIO J.* 2006.52(2): 150-6.
121. Hermans MM, Brandenburg V, Ketteler M, Kooman JP, van der Sande FM, Gladziwa U, Rensma PL, Bartelet K, Konings CJ, Hoeks AP, Floege J, Leunissen KM. Study on the relationship of serum fetuin-A concentration with aortic stiffness in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2006.21(5):1293-9.
122. Jung HH, Kim SW, Han H Inflammation, mineral metabolism and progressive coronary artery calcification in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2006.21(7):1915-20

123. Wang AY, Woo J, Lam CW, Wang M, Chan IH, Gao P, Lui SF, Li PK, Sanderson JE. Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2005.20(8):1676-85
124. Mazzaferro S, Pasquali M, Pugliese F, Barresi G, Carbone I, Francone M, Sardella D, Taggi F. Serum levels of calcification inhibition proteins and coronary artery calcium score: comparison between transplantation and dialysis. *Am J Nephrol*. 2007.27(1):75-83
125. Zheng S, de Las Fuentes L, Bierhals A, Ash-Bernal R, Spence K, Slatopolsky E, Davila-Roman VG, Delmez J. Relation of serum fetuin-A levels to coronary artery calcium in African-American patients on chronic hemodialysis. *Am J Cardiol*. 2009. 1;103(1):46-9. Epub 2008 Oct 30.
126. London GM, Marty C, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, de Vernejoul MC: Arterial calcification and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1943-1951.
127. Kirkpantur A, Altun B, Hazirolan T, Akata D, Arici M, Kirazli S, Turgan C. Association among serum fetuin-A level, coronary artery calcification, and bone mineral densitometry in maintenance hemodialysis patients. *Artif Organs*. 2009.33(10):844-54.
128. Nitta K, Akiba T, Suzuki K, Uchida K, Ogawa T, Majima K, Watanabe R, Aoki T, Nihei H. Assessment of coronary artery calcification in hemodialysis patients using multi-detector spiral CT scan. *Hypertens Res*. 2004.27(8):527-33
129. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, Chertow GM, Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol*. 2002.20;39(4):695-701.
130. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2000.18;342(20):1478-83
131. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1996.27(3):394-401.

132. Mircescu G, Garneata L, Florea L, Cepoi V, Capsa D, Covic M, et al. The success story of peritoneal dialysis in Romania: analysis of differences in mortality by dialysis modality and influence of risk factors in a national cohort. *Perit Dial Int.* 2006.26(2):266-75. 41
133. Yilmaz FM, Yilmaz G, Duranay M, Parpucu H, Senes M, Tekeli N, Yücel D. Cardiovascular risk factors in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Scand J Clin Lab Invest.* 2005;65(8):739-45.
134. Sanabria M, Muñoz J, Trillos C, Hernández G, Latorre C, Díaz CS, et al. Dialysis outcomes in Colombia (DOC) study: a comparison of patient survival on peritoneal dialysis vs hemodialysis in Colombia. *Kidney Int Suppl.* 2008.(108):S165-72
135. Maiorca R, Cancarini GC, Brunori G, Camerini C, Manili L. Morbidity and mortality of CAPD and hemodialysis. *Kidney Int Suppl.* 1993.40:S4-15
136. Sitter T, Krautz B, Held E, Schiffel H. [Patient survival, a change in methods, and hospitalization in CAPD and hemodialysis] *Dtsch Med Wochenschr.* 1997.122(5):109-15.
137. Noordzij M, Korevaar JC, Bos WJ, Boeschoten EW, Dekker FW, Bossuyt PM, Krediet RT. Mineral metabolism and cardiovascular morbidity and mortality risk: peritoneal dialysis patients compared with haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006.21(9):2513-20.
138. Filiopoulos V, Hadjiyannakos D, Takouli L, Metaxaki P, Sideris V, Vlassopoulos D. Inflammation and oxidative stress in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis or peritoneal dialysis. *Int J Artif Organs.* 2009.32(12):872-82.
139. Yamamoto H, Kasai K, Hamada C, Hasegawa H, Higuchi C, Hiramatsu M, et al. Differences in corrective mode for divalent ions and parathyroid hormone between standard- and low-calcium dialysate in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis--result of a nationwide survey in Japan. *Perit Dial Int.* 2008.28 Suppl 3:S128-30.
140. Sánchez C, López-Barea F, Sánchez-Cabezudo J, Bajo A, Mate A, Martínez E, Selgas R; Multicentre Study Group Collaborators. Low vs standard calcium dialysate in peritoneal dialysis: differences in treatment, biochemistry and bone histomorphometry. A randomized multicentre study. *Nephrol Dial Transplant.* 2004.19(6):1587-93. Epub 2004 Apr 6.

